



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 5689

BUENOS AIRES 17 JUL 2015

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-1526/14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JENCK S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado Mass Chrom ® Amino Acids and Acylcarnitines/ DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN DE AMINOACIDOS Y ACILCARNITINAS EN MANCHAS DE SANGRE SECA, VÍA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM.

Que a fs. 321 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8° inciso 11) del Decreto N° 1490/92 y 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 5689

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado Mass Chrom ® Amino Acids and Acylcarnitines/ DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS Y ACILCARNITINAS EN MANCHAS DE SANGRE SECA, VÍA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM que será elaborado por CHROMSYSTEMS INSTRUMENTS & CHEMICALS GmbH. Am Haag 12. 82166 Grafelfing. (ALEMANIA) e importado por JENCK S.A a expendirse en ENVASES PARA 960 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: A) FASE MOVIL (2 x 1000 ml), B) SOLUCIÓN DE LAVADO (2 x 1000 ml), C) BUFFER DE EXTRACCIÓN (1 x 100 ml), D) PLACA DE 96 POCILLOS (6 ENVASES x 5 PLACAS), E) LÁMINAS PROTECTORAS (2 ENVASES x 10 LÁMINAS), F) SELLOS PROTECTORES (2 ENVASES x 10 SELLOS), G) ESTANDAR INTERNO LIOFILIZADO (4 viales), H) MANCHA CONTROL DE SANGRE SECA NIVEL I (3 UNIDADES) Y I) MANCHA CONTROL DE SANGRE SECA NIVEL II (3 UNIDADES);cuya composición se detalla a fojas 54 a 55 con un período de vida útil de 24 (VEINTICUATRO) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 18 y 30 °C, excepto los productos G), H) e I) que debe conservarse a -18 °C.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 5689

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 4 a 38, 69 a 97 y 101 a 136, desglosándose las fojas 22 a 38, 71 y 72, 76 y 77, 82 y 83, 88 y 89, 94 y 95, 101 a 102, 107 a 108 y 113 a 114 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-1526/14-3.

DISPOSICIÓN N°:

5689

av.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

17 JUL 2015

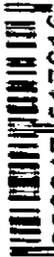
REFOLIADO:
Direc. Tecnología Médica



Rótulo Colocado en la Parte Externa de la Caja que contiene el Kit 5689

Número de Parte: 57000

Rótulo Original

 	<p>CHROMSYSTEMS® Am Haag 12 · 82166 Gräfelfing · Germany</p> <p>For 960 analyses MassChrom® Reagent Kit Amino Acids/Acylcarnitines (non deriv.) from dried blood with LC-MS/MS</p> <p>REF 57000</p>	 4 250317 517616	<p>CE₀₁₂₃</p>    2015-06
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Proyecto de Rótulo

 	<p>JENCK S.A. Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA Director Técnico. María Cristina Vescina Industria Alemana Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro</p> <p>Para 960 Análisis</p> <p>Kit de Reactivos Más Chrom Aninoácidos/ Acilcarnitinas (No Deriv.) de Sangre Seca con LC-MS/MS</p> <p>REF 57000</p>	<p>CE₀₁₂₃</p>   
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

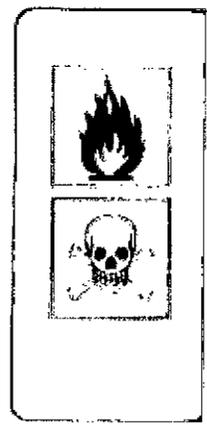
REFOLIADO: 72
 Direc. Tecnología Médica

A.N.M.A.T.
 FOLIO
 MESA DE PROD. MED.

Buffer de Extracción

Número de Parte: 57008
 Rótulo Original

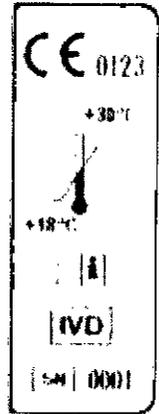
5689



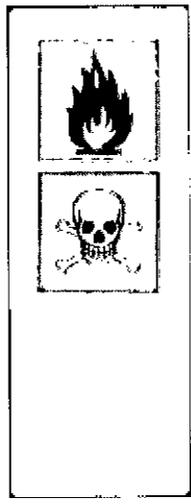
CHROMSYSTEMS®
 Am Haag 12 · 82366 Gräfelfing · Germany

Extraction Buffer
MassChrom® Amino Acids, Acylcarnitines
 for Newborn Screening with LC-MS/MS
 100 ml

REF 57008 LOT 2112 2015-05
 R: 11-23/24/25-29/23/24/25 S/ 2-10-20/37-45



Proyecto de Rótulo



JENCK S.A.
 Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
 Director Técnico. María Cristina Vescina
 Industria Alemana
 Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

Buffer de Extracción

MassChrom® Aminoácidos, Acilcarnitinas
 para control neonatal con LC-MS/MS

100 ml
 REF 57008 LOT 2015-05



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
 María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

REFOLIADO: 76
Direc. Tecnología Médica



Control de Masas – Nivel II

Número de Parte: 0193

5689

Rótulo Original

CHROMSYSTEMS®
Amr Hoop 12 · 82166 Gröbbling · Germany

1 x 3 spots

MassCheck® Newborn Screening
Amino Acids, Acylcarnitines
incl. Succinylacetone
dried blood spot control

Level II

REF 0193

LOT 2113

4 250317 502865

-18°C

CE 0123

IVD

2015-05

Proyecto de Rótulo

JENCK S.A.
Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
Director Técnico. María Cristina Vescina
Industria Alemana
Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro.

1 x 3 manchas

MassCheck® Control Neonatal
Aminoácidos, Acilcarnitinas
Incl. Succinilacetona

Control con Mancha de Sangre Seca

Nivel II

REF 0193

LOT

-18°C

CE 0123

IVD

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370



REFOLIADO: 72
Dir. Tecnología Médica

Estándar Interno (no derivatizado)

Número de parte: 57004

5689

Rótulo Original

CHROMSYSTEMS®
Am Haag P2 · 82166 Gräfelfing · Germany

MassChrom®
Amino Acids, Acylcarnitines
Internal Standard (non deriv.)
for Newborn Screening with LC-MS/MS
4 x 25 ml, lyophilised

REF 57004 **LOT 2113**



CE 07
18°C

IVD

2015-05

Proyecto de Rótulo

JENCK S.A.
Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
Director Técnico. María Cristina Vescina
Industria Alemana
Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

MassChrom®
Aminoácidos, Acilcarnitinas
Estándar Interno (No Deriv.) para control neonatal con LC-MS/MS
4 x 25 ml, liofilizado

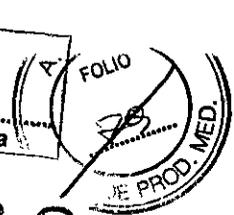
REF 57004 **LOT**



CE 07
18°C

IVD


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370



Control de Masas – Nivel I 5689

Número de Parte: 0192

Rótulo Original

CHROMSYSTEMS®
Am Hing 12 · B2164 Gröbelfing · Germany

1 x 3 spots

MassCheck® Newborn Screening
Amino Acids, Acylcarnitines
incl. Succinylacetone
dried blood spot control

Level I

REF 0192

LOT 2113

4 250317 502841

-18°C

CE 0123

IVD

2015-05

Proyecto de Rótulo

JENCK S.A.
Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
Director Técnico. María Cristina Vescina
Industria Alemana
Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

1 x 3 manchas

MassCheck® Control Neonatal
Aminoácidos, Acilcarnitinas
Incl. Succinilacetona

Control con Mancha de Sangre Seca
Nivel I

REF 0192

LOT

-18°C

CE 0123

IVD

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

REFOLIADO: 83
 Direc. Tecnologia Medica



Solución de Lavado

Número de Parte: 57007

5689

Rótulo Original

Leichtentzündlich
 Highly flammable
 Exceedingly flammable
 Hautschädlich
 Irritant to skin

Xn

Gesundheitsschädlich
 Harmful
 Nocivo
 Substancia

CHROMSYSTEMS®

Am Haag 12 · 82166 Gräfelfing · Germany

Tel.: +49 89 189 30-0 Fax: +49 89 189 30-299

Rinsing Solution

MassChrom® Amino Acids, Acylcarnitines

REF 57007



IVD 1000 ml

R: 11-20/21/22-36 S: 16-36/37

Leichtentzündlich
 Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung
 mit der Haut.
 Reizt die Augen.

Highly flammable
 Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed
 Irritating to eyes

enthält Acetonitril - contains acetonitrile
 Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen.
 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und
 Schutzkleidung tragen

Keep away from sources of ignition - No smoking
 Wear suitable protective clothing and gloves.



Company Address



4 250317 517722

CE 0123

+30°C

+18°C

2015 05

LOT

2112

(SN: 000)

Proyecto de Rótulo

Altamente Inflamable

Xn

Nocivo

JENCK S.A.
 Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
 Director Técnico. María Cristina Vescina
 Industria Alemana
 Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

Solución de Lavado

MassChrom® Aminoácidos, Acilcarnitinas

REF 57007



IVD 1000 ml

Altamente Inflamable
 Peligroso por inhalación, contacto o ingestión
 Irritante a los ojos

Mantener lejos de fuentes de ignición
 No fumar
 Usar ropa protectora adecuada y guantes

CE 0123

LOT

SN 000

María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

REFOLIADO: 88
 Direc. Tecnología Médica

A.N.M.V.A.F.
 FOLIO
 MESA DE PROD. MED.

Fase Móvil

Número de Parte: 57001

5689

Rótulo Original

F
 Leichtentzündlich
 Highly flammable

Xn
 Gesundheitsschädlich
 Harmful

CHROMSYSTEMS®

Am Haag 12 · 82166 Gräfelfing · Germany
 Tel.: +49 89 189 30-0 Fax: +49 89 189 30-299

Mobile Phase

MassChrom® Amino Acids, Acylcarnitines

REF 57001 **IVD** 1000 ml

R: 11-2012/122-36 S: 16-36/37

Leichtentzündlich
 Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung
 mit der Haut
 Reizend für die Augen

Highly flammable.
 Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed,
 irritating to eyes.

enthält Acetonitril - enthält Acetonitril
 Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen
 Für den Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und
 Schutzkleidung tragen

Keep away from sources of ignition - No smoking.
 Wear suitable protective clothing and gloves.



Company
 Address



4 250317 517678

CE 0123

+30°C

+18°C

2015-05

LOT

2112

SN 0001

Proyecto de Rótulo

F
 Altamente Inflamable

Xn
 Nocivo

JENCK S.A.
 Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
 Director Técnico. María Cristina Vescina
 Industria Alemana
 Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

Fase Móvil

MassChrom® Aminoácidos, Acilcarnitinas

REF 57001 **IVD** 1000 ml

Altamente inflamable
 Peligroso por inhalación, contacto o ingestión
 Irritante a los ojos

Mantener lejos de fuentes de ignición
 No fumar
 Usar ropa protectora adecuada y guantes

CE 0123

+30°C

+18°C

2015-05

LOT

2112

SN 0001

María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

5689

REFOLIADO: 86
Direc. Tecnología Médica



Film Protector Placas de 96 Pocillos

Número de Parte: 55011

Rótulo Original

CHROMSYSTEMS®

Am Haag 12 · 82166 Gräfelfing · Germany

Protective sheets for 96 well plates

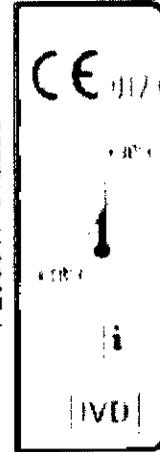
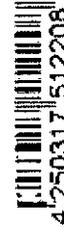
**MassChrom® Amino Acids, Acylcarnitines
for Newborn Screening with LC-MS/MS**

10 pcs.

REF 55011

LOT 2113

2015-05



Proyecto de Rótulo

JENCK S.A.

Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
Director Técnico. María Cristina Vescina
Industria Alemana

Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

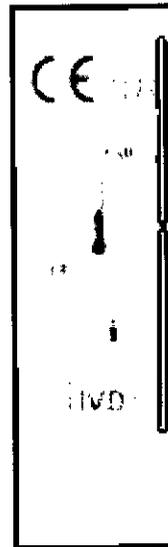
Film Protector para Placas de 96 Pocillos

**MassChrom® Aminoácidos, Acilcarnitinas
para control neonatal con LC-MS/MS**

10 unidades

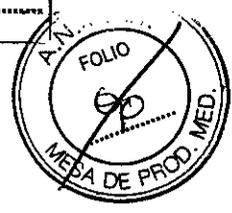
REF 55011

LOT



María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

REFOLIADO: 94
Direc. Tecnología Médica



5689

Placas de 96 Pocillos Fondo en V

Número de Parte: 57010

Rótulo Original

CHROMSYSTEMS®
Am Haag 12 · 82166 Gräfelfing · Germany

96 Well plates
MassChrom® Amino Acids, Acylcarnitines
for Newborn Screening with LC-MS/MS
5 pcs.

REF 57010 **LOT** 2113 2018-05

CE

4 250317 517777

IVD

Proyecto de Rótulo

JENCK S.A.
Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
Director Técnico. María Cristina Vescina
Industria Alemana
Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

Placa de 96 Pocillos
MassChrom® Aminoácidos, Acilcarnitinas
para control neonatal con LC-MS/MS

5 unidades

REF 57010 **LOT**

CE

IVD

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

5689

Sellos Adhesivos perforables para Placas de 96 Pocillos

Número de Parte: 55013



Rótulo Original

CHROMSYSTEMS®
Am Haag 12 · 82166 Gräfelfing · Germany

Pierceable Adhesive Seals for 96 well plates

MassChrom® Amino Acids, Acylcarnitines
for Newborn Screening with LC-MS/MS

10 pcs.

REF 55013 **LOT** 2112 2015-05

CE 01123

IVD

4 250317 520920

Proyecto de Rótulo

JENCK S.A.
Avenida Álvarez Thomas 228 - CABA
Director Técnico. Maria Cristina Vescina
Industria Alemana
Autorizado por el M.S. y A.S. Uso in Vitro

Sellos Adhesivos Perforables para Placa de 96 Pocillos

MassChrom® Aminoácidos, Acilcarnitinas
para control neonatal con LC-MS/MS

5 unidades

REF 55013 **LOT**

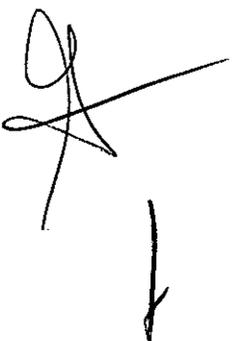
CE 01123

IVD

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

MassChrom

**MANUAL DE INSTRUCCIONES
PARA ANÁLISIS LC-MS/MS**



CHROMSYSTEMS®
DIAGNOSTICS BY HPLC & LC-MS/MS



María-Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Sistema LC-MS/MS	6
2.1. Equipo y parámetros del instrumento	6
2.2. Métodos de medición en el MS/MS.....	7
2.3. Comienzo del Procedimiento	9
2.4. Final del Análisis	9
3. Transición de masas de analitos y estándar interno	10
4. Preparación de la Muestra	13
4.1. Colección y almacenaje de los especímenes de los pacientes	13
4.2. Reconstitución del estándar interno	14
4.3. Manipuleo de los Controles	14
4.4. Procedimiento para la Preparación de la Muestra	15
4.5. Tiempo de almacenaje para las muestras	17
4.6. Equipo adicional requerido, no forman parte del kit	17
5. Adquisición y evaluación de datos	18
5.1. Evaluación cuantitativa con estándar interno	18
5.2. Base del cálculo	20
6. Control de Calidad	21
7. Rangos de Referencia y valores de corte	22
8. Factores de Conversión	24
9. Almacenaje y Vencimiento de los reactivos	25
10. Disposición de los Residuos	26
11. Ejemplos de Espectros	27
11.1. Espectro control de amino ácidos en el rango de corte	27
11.2. Espectro de una muestra de un paciente con fenilcetonuria (PKU)	27
11.3. Espectro Control de Acilcarnitinas en el Rango de Corte	28
11.4. Espectro de una Muestra de un paciente con MCADD	28
11.5. Espectro de la Muestra de un paciente con VLCAD	29
11.6. Espectro de una Muestra de un Paciente con Acidemia Glutarica Tipo I (GA I).....	29
12. Validación	30
13. Interferencias conocidas	34


María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

1. Introducción

El objetivo del barrido neonatal es el diagnóstico de desórdenes metabólicos hereditarios antes que ellos perjudiquen el organismo del infante. De acuerdo a los nuevos exámenes Kinder Richtline de diciembre 21 de 2004, en Alemania se prescriben por ley 12 enfermedades, ocho de estas se determinan por espectrometría de masas en tándem. Estos incluyen desordenes del metabolismo de aminoácidos, tales como la fenilcetonuria (PKU), en orina la enfermedad jarabe de arce (MSUD), desordenes del metabolismo de ácidos grasos (ej. cadenas media y muy largas deficiencia de la Acetilcolina deshidrogenasa, MCAD y VLCAD9, como también acidemia orgánica como la acidemia isovaleriana (IVA).

Estas enfermedades son causadas por defectos hereditarios en las enzimas, precursores no transformados que se acumulan en el cuerpo. Según el grado de la enfermedad se carece totalmente del precursor o está presente solo en niveles limitados. Esto conduce a una potencial acumulación de metabolitos tóxicos causando defectos en el organismo y enfermedades multisistémicas /acidemias amino y orgánica) El no diagnosticar, estos desordenes metabólicos causan daños severos e irreversibles en el infante, incluso dentro del día. En el caso de PKU conduce a un retardo físico y mental del niño afectado. Dado que estos defectos son hereditarios, estas enfermedades son incurables y las terapias están limitadas a una atenuación de los síntomas. Sin embargo, si la enfermedad se diagnostica a tiempo, por ejemplo, dentro de los pocos días de vida, los niños que sufren PKU son capaces de tener una vida normal con una dieta libre de fenilacetoneuria La incidencia de estos desordenes metabólicos están entre 1:9.000 (PKU) y 1: 200.000 para algunos desordenes metabólicos de ácidos grasos (VLCAD; CPT I y II). En promedio 1 de 30.000 nacimientos están afectados por una de estas enfermedades.

El diagnóstico de laboratorio de estas enfermedades se hace por la medición elevada o degradada de sustancias marcadoras en la sangre del recién nacido. Para este propósito se toma la sangre del talón en un papel de filtro, secado y enviado al laboratorio. Con la tecnología de espectrometría de masas en tándem, es posible barrer un espectro muy amplio de desórdenes metabólicos en una sola corrida analítica. Este método permite la detección simultánea y confiable de muchas moléculas objetivo y la determinación de sus concentraciones. Por su alta selectividad la aplicación no requiere de una columna de HPLC, permitiendo tiempos de corrida muy cortos (2 min.). Para eliminar la interferencia del efecto de los iones supresores y permite la

cuantificación precisa de los analitos, es esencial el uso de patrones marcados isotópicamente.

Dependiendo del tipo de papel de filtro usado y el hematocrito de la muestra, el volumen de muestra de sangre seca en el troquelado (diámetro 3 mm.) varía entre 2,2 y 2,3 μ l. Esto permite solo una determinación semicuantitativa de los analitos y este barrido no debe ser usado como una determinación de diagnóstico. El barrido neonatal con espectrometría de masas en tándem debe estar siempre respaldado por un diagnóstico confirmatorio basado en métodos molecular - genético y enzimático o con un analizador de aminoácidos.

Principio del kit de reactivos

Con este kit pueden determinarse semicuantitativamente los aminoácidos siguientes, acilcarnitinas, incluyendo carnitina libre.

Aminoácidos

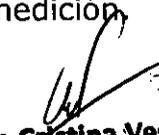
Alanina (Ala), Arginina (Arg), Ácido Aspártico (Asp), Citrulina (Cit), Ácido Glutámico (Glu), Glicina (Gly), Leucina (Leu), Metionina (Met), Ornitina (Orn), Fenilalanina (Phe) Prolina (Pro), Tirosina (Tyr), Valina (Val).

Carnitina Libre y Acilcarnitinas

Carnitina libre (CO), Acetilcarnitina (C2), Propionilcarnitina (C3), Butirilcarnitina (C4), Isovalerilcarnitina (C5), Gltaryilcarnitina (C5DC), Hexanoilcarnitina (C6), Octanoilcarnitina (C8), Decanoilcarnitina (C10), Dodecaroilcarnitina (C12), Tetradecaniolcarnitina (C14), Hexadecanoilcarnitina (C 16), Octadecanoilcarnitina (C18).

Este kit de reactivo está diseñado para una determinación simple y rápida de aminoácidos y acilcarnitinas en manchas de sangre seca para el barrido neonatal para detectar desordenes del metabolismo de amino ácidos y ácidos grasos vía espectrometría de masas en tándem.

La preparación de la muestra es extremadamente simple y está basado en una extracción eficiente de los analitos del papel de filtro sin nuevas medidas, este método usa patrones internos estables y marcados isotópicamente (deuterado) para la calibración y la medición.


María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

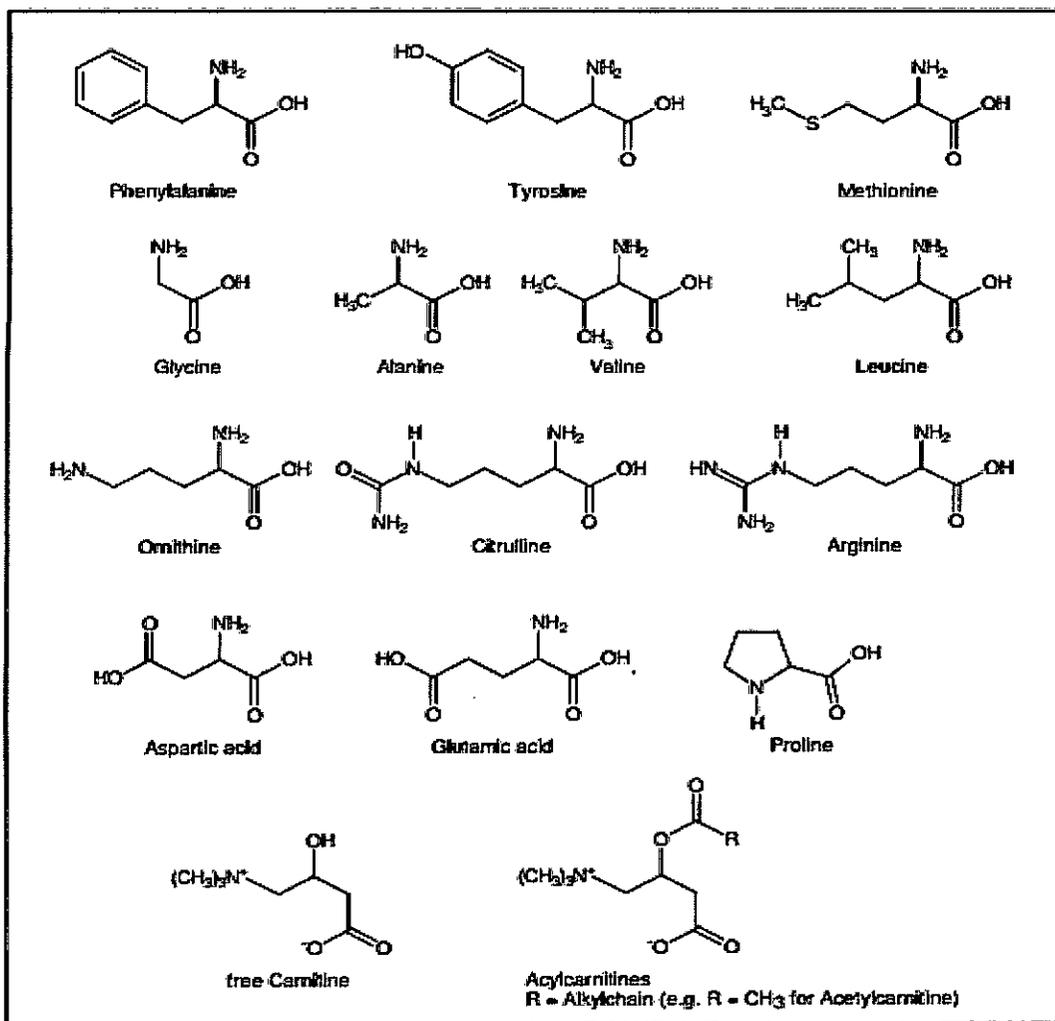
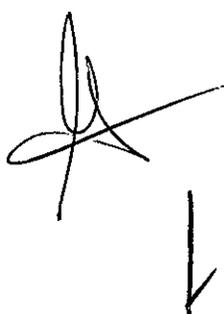


Figura 1: Formula estructural de aminoácidos, acilcarnitinas y carnitina libre.

Este kit es un dispositivo para diagnóstico médico in vitro
 Note que este es un método de barrido; los resultados pueden variar dependiendo del sistema MS/MS usado y deben compararse con datos de otros laboratorios. La interpretación médica de los resultados obtenidos con este kit debe ser llevado a cabo por personal entrenado médicamente o por un experto en metabolismo. No hay estudios clínicos sistemáticos sobre la frecuencia de resultados falsos - positivos o falsos - negativos.



Maria Cristina Vescina
Maria Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

2. Sistema LC-MS/MS

Precaución: Cuando se usan los reactivos, leer la información sobre riesgos en las hojas adjuntas al kit.

2.1. Equipo y parámetros del instrumento

El análisis de aminoácidos, acilcarnitina, y la carnitina libre requiere de una bomba HPLC, un inyector y un espectrómetro de masas en tándem con sensibilidad adecuada. Para prevenir cambios en la composición de la fase móvil debe mantenerse cubierta durante toda la operación. Para limpiar la aguja del inyector, se usa la Solución de Lavado (Rinsing Solution). No se requiere una columna o un horno para el HPLC. Para la conexión del sistema de HPLC al sistema MS/MS hay que usar un restrictor capilar (# 55015) con un prefiltro de PEEK (# 15009 y 15010)

Ajustes del Instrumento

Inyector automático: Volumen de inyección 10 μ l.
 Tiempo de corrida: 1,7 min.
 Gradiente de flujo: 200 a 600 μ l

Perfil del Gradiente

Por los diferentes valores de volumen muerto de los sistemas de HPLC, hay que modificar el perfil de gradiente siguiente. El perfil de gradiente mostrado se puede usar como una base para la optimización.

La ventana para el tiempo de barrido del sistema MS en tándem debe ser ajustado en el período de tiempo cuando las intensidades de la señal alcanza su meseta máxima (aprox. 0,25 a 1,25 min).

Tiempo (min)	0	0,24	0,25	1,24	1,25	1,50	1,51
Flujo (μ l/min)	200	200	20	20	600	200	200

Si el sistema de HPLC es capaz de mantener un flujo constante de 20 μ l/min, el método se puede correr alternativamente con un flujo isocrático de 100 a 150 μ l/min. Notar, que con el método isocrático se reduce la sensibilidad


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

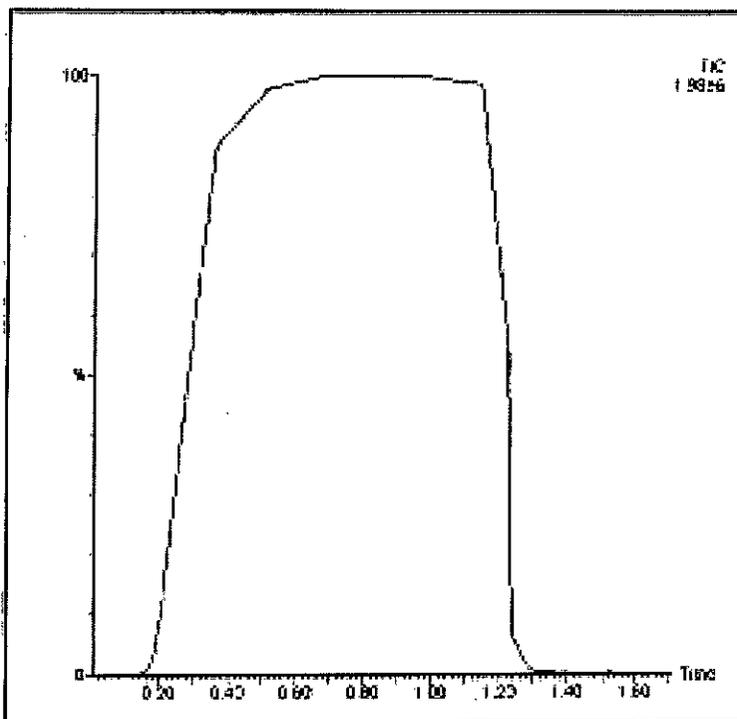


Figura 2: Cromatograma con gradiente de flujo.

2.2. Métodos de medición en el MS/MS

Base del método de medición

En un espectrómetro de masas, las moléculas son analizadas por su relación masa - carga (m/z). Para este propósito las moléculas son ionizadas. En la tecnología LC-MS, la ionización por electrospray se muestra como un método suave de creación de iones moleculares.

Un espectrómetro de masas en tándem (sistema MS/MS) contiene dos espectrómetros conectados en serie. En el primer espectrómetro de masas (MS1), los iones son separados por su relación masa - carga. Subsecuentemente, los iones llegan a una celda de colisión, se disocian en fragmentos inducidos por la colisión con un gas inerte (argón o nitrógeno). Después de esto, el segundo espectrómetro (M2) analiza nuevamente la fragmentación característica por su relación masa - carga.

En la tecnología MS/MS, se pueden variar los métodos de medición para lograr que los diferentes patrones de fragmentación sean confiables: **Monitoreo de Reacciones Múltiples (MRM) y Barrido de Ión Padre**

Barrido de una Pérdida Neutra

Muchos fragmentos de aminoácidos en la celda de colisión por ruptura dan de ácido fórmico con una masa de 46 Dalton (ver figura 3.). Durante la determinación de aminoácidos en el modo de barrido de pérdida neutra, en el primer y en el segundo espectrómetro de masas, lo amino ácidos son barridos en una distancia de 46 unidades de masa. Esto genera un espectro de masas selectivo para muchos aminoácidos ácidos y neutros.

Sin embargo, no todos los aminoácidos pueden detectarse con este modo de barrido. Por ejemplo la citrulina y la ornitina, se rompen dando amoniaco en adición al ácido fórmico, estos aminoácidos tienen que ser detectados con un barrido de pérdida neutra de 63 (46 + 17). Por otro lado la arginina se determina por el modo de barrido de pérdida neutra de 70, los ácidos aspártico y glutámico liberan agua

Recomendamos que todos los aminoácidos sean cuantificados en el Modo de Reacción Múltiple.

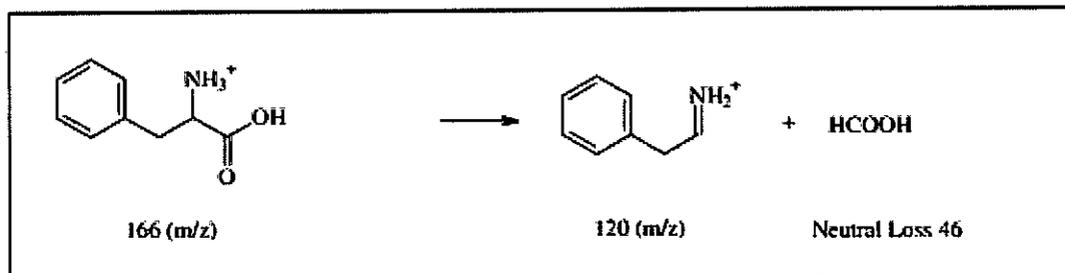


Figura 3: Fragmentación del ión de la fenilalanina por eliminación de ácido fórmico.

Monitoreo de Reacciones Múltiple (MRM):

En modo MRM ambos espectrómetros de masas están ajustados estáticamente en una masa específica. MS 1 selecciona el ión molecular; perdiendo iones con masas diferentes. Después de la fragmentación en la celda de colisión, el MS 2 detecta los fragmentos característicos del ión molecular. El modo MRM garantiza la mayor selectividad y la mayor sensibilidad.

Básicamente todos los analitos pueden ser detectados en el modo MRM. La desventaja de este modo de medición es el tiempo consumido en la optimización del sistema MS/MS para cada transición de masa. Recomendamos que los aminoácidos y las acilcarnitinas sean cuantificadas en modo MRM.

Las acilcarnitinas forman un fragmento característico del ión $m/z = 85$ en la celda de colisión (ver figura 4). Durante la determinación de

acilcarnitinas y carnitina libre el MS está ajustado para el barrido del ión padre en $m/z = 85$, mientras el MS 1 barre los iones moleculares. Esto genera un espectro de masas selectivo para las acilcarnitinas

Debido a la mejora de la selectividad y la sensibilidad mejoradas, se recomienda que las acilcarnitinas se determinen en modo MRM:

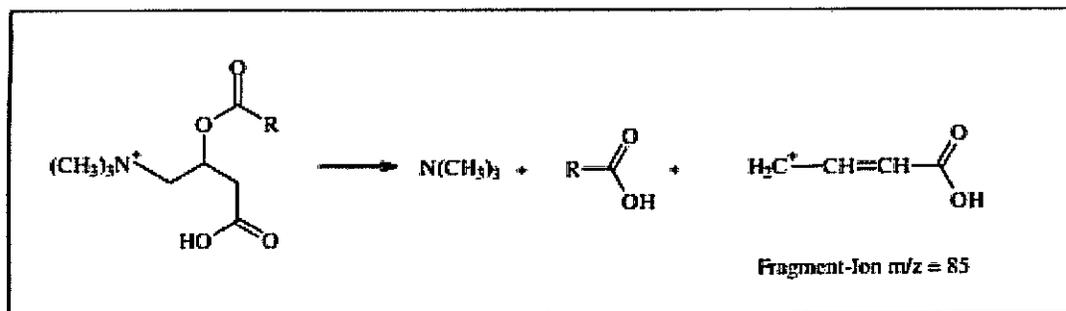


Figura 4: Fragmentación de las acilcarnitinas por pérdida de un fragmento característico de ión $m/z = 85$. R 0 Cadena alquílica (R = CH_3 para acilcarnitina)

2.3. Comienzo del Procedimiento

Antes de empezar el análisis

1. Antes de empezar una secuencia analítica, las bombas de vacío del sistema MS/MS deben estar en operación como mínimo 8 horas antes.
2. Lavar el sistema con aprox., 10 ml de fase móvil a un caudal de 200 $\mu\text{l}/\text{min}$.
3. Inyectar repetidamente los controles, hasta que dos espectros de masas sucesivos muestren idénticos valores de concentración e intensidades de señal.
4. Ahora se puede comenzar con la corrida analítica.

Para el correcto manipuleo del sistema LC-MS/MS lea el manual.

2.4. Final del Análisis

Si el HPLC no se usa, apagar las bombas, la fase móvil puede permanecer en el sistema de HPLC. No hay riesgo de cristalización de sales en los sellos de las bombas. Las bombas de vacío del sistema LC-MS/MS deben operar todo el tiempo. Para alargar el tiempo de vida de la fuente de ionización y el multiplicador, el sistema LC-MS/MS debe mantenerse en modo stand by.

3. Transición de masas de analitos y estándar interno

La tabla siguiente muestra las transiciones de masa recomendadas y los métodos de medición de los analitos y los estándar internos marcados isotópicamente

Aminoácidos

Sustancia	Método de Medición	Transición de masa
Alanina	MRM	90 > 44
Alanina - D4	MRM	94 > 48
Arginina	MRM	175 > 70
Arginina - D7	MRM	182 > 77
Ácido Aspártico	MRM	134 > 116
Ácido Aspártico -D3	MRM	137 > 119
Citrulina	MRM	176 > 113
Citrulina - D2	MRM	178 > 113
Ácido Glutámico	MRM	148 > 130
Ácido Glutámico - D5	MRM	153 > 135
Glicina	MRM	76 > 30
Glicina - ¹³ C	MRM	79 > 32
Leucina	MRM	132 > 86
Leucina - D3	MRM	135 > 89
Metionina	MRM	150 > 133
Metionina - D3	MRM	153 > 136
Ornitina	MRM	133 > 70
Ornitina - D6	MRM	139 > 76
Fenilalanina	MRM	166 > 120
Fenilalanina - D5	MRM	171 > 125
Prolina	MRM	116 > 70
Prolina - D7	MRM	171 > 125
Tirosina	MRM	123 > 77
Tirosina - D4	MRM	182 > 136
Valina	MRM	118 > 72
Valina - D8	MRM	126 > 80


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

Acilcarnitinas y carnitina libre

Sustancia	Método Medición	de	Transición de masa
Carnitina	MRM		162 > 85
Carnitina - D9	MRM		171 > 85
C2 Carnitina	MRM		204 > 85
C2 Carnitina - D3	MRM		207 > 85
C3 Carnitina	MRM		218 > 85
C3 Carnitina - D3	MRM		221 > 85
C4 Carnitina	MRM		232 > 85
C4 Carnitina - D3	MRM		235 > 85
C5 Carnitina	MRM		246 > 85
C5 Carnitina - D9	MRM		255 > 85
C5DC Carnitina	MRM		276 > 85
C5DC Carnitina - D6	MRM		282 > 85
C6 Carnitina	MRM		260 > 85
C6 Carnitina - D3	MRM		263 > 85
C8 Carnitina	MRM		288 > 85
C8 Carnitina - D3	MRM		291 > 85
C10 Carnitina	MRM		316 > 85
C10 Carnitina - D3	MRM		319 > 85
C12 Carnitina	MRM		344 > 85
C12 Carnitina - D3	MRM		347 > 85
C14 Carnitina	MRM		372 > 85
C14 Carnitina - D3	MRM		375 > 85
C16 Carnitina	MRM		400 > 85
C16 Carnitina - D3	MRM		403 > 85
C18 Carnitina	MRM		428 > 85
C18 Carnitina - D3	MRM		431 > 85

La cuantificación de los analitos se hace por comparación de las intensidades de la señal con la correspondiente al estándar interno marcado isotópicamente. Algunas de las acilcarnitinas que interesan para su diagnóstico, para las cuales no hay aún estándar interno marcado isotópicamente, pueden ser medidas con este kit de reactivos. Las acilcarnitinas con igual largo de cadena tienen un factor de respuesta aproximado. Por esto se recomienda cuantificar los marcadores de la enfermedad con estándar deuterados conteniendo el mismo largo de cadena. Sin embargo, este kit de reactivos solo está validado para los analitos con estándar interno deuterados, mostrados en la tabla siguiente: La tabla siguiente muestra acilcarnitinas adicionales, sus transiciones de masa y se recomienda el estándar interno marcado isotópicamente. La información es solo una recomendación, pero esto representa la práctica corriente de

muchos laboratorios de barrido. El kit de reactivos no está validado para estos analitos.

Acilcarnitinas sin estándar explícitos:

Sustancia	Método de Medición	Transición de masa
C3DC - Carnitina	MRM	162 > 85
C4OH - Carnitina	MRM	171 > 85
C4DC - Carnitina	MRM	204 > 85
CC5:1 - Carnitina	MRM	218 > 85
C5OH - Carnitina	MRM	232 > 85
C8:1 - Carnitina	MRM	246 > 85
C10:1 - Carnitina	MRM	276 > 85
C14:2 - Carnitina	MRM	260 > 85
C14:1 - Carnitina	MRM	288 > 85
C14OH - Carnitina	MRM	316 > 85
C16:1 - Carnitina	MRM	344 > 85
C16:1OH - Carnitina	MRM	372 > 85
C16OH - Carnitina	MRM	375 > 85
C18:1 - Carnitina	MRM	400 > 85
C18:2OH - Carnitina	MRM	403 > 85
C18:1OH - Carnitina	MRM	428 > 85
C18OH - Carnitina	MRM	431 > 85


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

↓



5689

4. Preparación de la Muestra



4. Preparación de la Muestra

Precaución: Cuando se usan los reactivos, leer la información sobre riesgos en las hojas adjuntas al kit.

4.1. Colección y almacenaje de los especímenes de los pacientes

La colección de sangre de los recién nacidos debe hacerse entre las 48 y 72 horas después del nacimiento (ver Kinder – Richtline, 21 de Diciembre de 2004). La sangre se deja gotear sobre un papel de filtro y luego secada. Recomendamos usar papeles de filtro aprobados por la FDA o equivalente (Whatman 903). La muestra de sangre debe tomarse del talón del recién nacido. No se usa EDTA o heparina porque puede dar resultados falso positivos o falso negativos.

Breve descripción de la colección de muestras de sangre.

1. Limpiar con un antiséptico el lugar elegido para realizar el pinchazo. Secar el talón con un hisopo estéril.
2. Pinchar el talón del infante con una lanceta estéril. La punta de la lanceta debe ser menor de 2 mm, los pinchazos profundos pueden lastimar a los niños pequeños.
3. Limpiar la primera gota de sangre con un hisopo estéril.
4. Tocar con el papel de filtro la gota de sangre siguiente. Esperar hasta que la gota de sangre pase a través del papel de filtro y llene completamente el círculo designado. No aplicar gotas de sangre una sobre otra o en ambos lados del papel de filtro. Esto puede cambiar el volumen aplicado de sangre por círculo y los resultados pueden indicar un estado patológico falso.
5. Llenar cada uno de los círculos remanentes del papel de filtro con una sola gota de sangre.
6. El cuidado de la herida debe hacerse según la práctica común del hospital.
7. Secar las manchas de sangre por 4 horas en un secador, horizontal, la superficie no tiene que ser absorbente y a temperatura ambiente


María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

8. Enviar los papeles de filtro secos al laboratorio dentro de las 24 horas.

El tiempo de almacenamiento de las muestras secas de sangre es de 21 días a temperatura ambiente (+ 20° C – 25° C) o en frío (+ 2° C – 8° C). Para un almacenaje prolongado proteger los especímenes contra la humedad y colocarlos en un freezer a una temperatura por debajo de - 18° C. **Evitar temperaturas de 37° C.** Esto puede causar la disminución de algunos aminoácidos.

4.2. Reconstitución del estándar interno

El estándar interno (# 57004) es usado como un estándar para calibración para cada muestra y es trazable a sustancias marcadas isotópicamente, compradas a un proveedor certificado. Después de la reconstitución, se adiciona una cantidad definida de estándar interno al espécimen y sometido a la preparación completa de la muestra. **El estándar interno liofilizado se reconstituye con exactamente 25 ml del Buffer de Extracción (Extraction Buffer) (# 57008).** Abrir una botella del estándar interno y disolver el contenido con 5 ml de Buffer de extracción. Mantener la botella en reposo a temperatura ambiente por 5 minutos, agitar ocasionalmente y en forma suave. Transferir el contenido de la botella a un matraz aforado de 25 ml. Lavar dos veces la botella del estándar interno con 5 ml del buffer de extracción y transferir el líquido al matraz aforado. Enrasar el matraz aforado en la marca de 25 ml con el buffer de extracción y mezclar vigorosamente. Evitar la exposición a la luz de sol directa. Las concentraciones dependen del lote y pueden ser encontradas en el folleto informativo que acompaña al estándar.

Tiempo de almacenamiento del estándar interno reconstituido

El estándar interno reconstituido puede mantenerse por 3 semanas, si se almacena herméticamente cerrado, protegido de la luz y enfriado (+2 a + 8° C).

4.3. Manipuleo de los Controles

El control nivel I de sangre seca (# 0192) y el nivel II (# 0193) son sometidos a la preparación completa de la muestra, análogo a los especímenes de los pacientes. Los controles preparados están incluidos en cada serie analítica para el seguimiento de la exactitud y la precisión dentro del sistema.

4. Preparación de la Muestra

La bolsa de almacenamiento cerrada con cierre deslizante, contiene el material de control, paquetes de material desecante y una tarjeta indicadora de humedad. Controlar la condición de la tarjeta de humedad cada vez que se abre la bolsa de almacenamiento. Si la tarjeta cambia de color del azul al rosa al nivel del 50%, recargar los paquetes de desecante calentando a 60° C por 4 horas en una estufa. Actuar con cuidado cuando se remueve el material de control de la bolsa de almacenaje <-18° C. para evitar la condensación, estas bolsas deben llevarse a temperatura ambiente antes de abrir.

Inmediatamente después de usarlo, colocar el material de control remanente en la bolsa con cierre, sellar herméticamente y mantener enfriado a una temperatura por debajo de los -18° C.

Hay una tira para el registro de la temperatura y está fijada sobre la bolsa de almacenaje. Un cambio de permanente de color del blanco al negro indica que se alcanzó la temperatura adecuada según el indicador. **Evitar temperaturas por encima de 37° C.** Es posible la disminución de la concentración de los analitos (aminoácidos). Evitar la exposición a la luz de sol directa.

La concentración depende del lote y se puede encontrar en el folleto informativo que acompaña al estándar.

Precaución:

Este producto ha sido fabricado a partir de un grupo de sangre humana entera ensayada y no reactiva para anticuerpos HIV 1 + 2, HIV, HCV, y HBV-DNA (PCR), antígenos HBs y HBc HCV y para TPA. Debido al hecho que no hay métodos de ensayo dando una seguridad absoluta que el producto no contiene agentes infecciosos humanos, debe tomarse en cuenta un posible peligro de infección. Este producto puede contener agentes desconocidos u otros patógenos para los cuales no hay ensayos aprobados. Por lo tanto, recomendamos considerar que todos los productos pueden contener material humano potencialmente infeccioso. Tener el mismo cuidado en el manipuleo de este producto como en el manipuleo de muestras de pacientes potencialmente infectados.

4.4. Procedimiento para la Preparación de la Muestra

4.4.1. Preparación de la muestra sin placas filtrantes.

1. Punzonado de la Muestra

Sacar un disco de 3 mm de la muestra de sangre seca con un punzón adecuado y colocarlo en una placa de microtitulación.

2. Extracción

Adicionar 100 μ l del estándar interno reconstituido (ver 4.2). Sellar la placa de microtitulación con una lámina protectora (# 55011) y agitar a 600 rpm por 20 min., a temperatura ambiente

3. Transferir

Remover la lámina protectora de la placa. Transferir el sobrenadante a una nueva placa de microtitulación. Sellar la placa con sellos adhesivos perforables (# 55013)

4. Inyección

Inyectar en el sistema LC-MS/MS 10 μ l del eluido.

5. Control de Calidad

La exactitud y la precisión de los análisis deben ser seguidas incluyendo controles adicionales en cada corrida analítica.

4.4.2. Preparación de la Muestra con Placas filtrantes**1. Punzonado de la Muestra**

Poner la placa filtrante sobre una placa de microtitulación con fondo en V. Sacar un disco de 3 mm de la muestra de sangre seca y colocarlo en una placa de microtitulación.

2. Extracción

Adicionar 100 μ l del estándar interno reconstituido (ver 4.2). Sellar la placa de microtitulación con una lámina protectora (# 55011) y agitar a 600 rpm por 20 min., a temperatura ambiente

3. Centrifugación

Remover la lámina protectora de la placa. Extraer el sobrenadante del fondo en V, por centrifugación a 400 rpm por 2 min. Descartar el filtro de y sellar bien la placa con un sello adhesivo perforable.

4. Inyección

Inyectar en el sistema LC-MS/MS 10 μ l del eluido

5. Control de Calidad

Poner la placa filtrante sobre una placa de microtitulación con fondo en V. La exactitud y la precisión de los análisis deben ser seguidas por la inclusión de controles adicionales en cada corrida analítica.

Precaución

Use solo los reactivos provistos, microplacas y hojas protectoras para la preparación de la muestra. Los desvíos en la preparación de la muestra, puede alterar el desempeño del kit

Si se usan sellos adhesivos perforables para inyecciones automáticas, se recomienda usar un inyector con enfriamiento, para minimizar la evaporación de muestras.

4.5. Tiempo de almacenaje para las muestras

Los eluidos/ muestras deben mantenerse a temperatura ambiente (+20° C - +25° C) o refrigeradas (+2° C - +8° C) para 10 **días (en viales de vidrio herméticamente sellados y protegidos de la luz)**.

4.6. Equipo adicional requerido, no forman parte del kit

Este kit de reactivos para la determinación semicuantitativa de aminoácidos y acilcarnitinas en sangre seca para el barrido neonatal, requiere equipamiento adicional, el cuál no es parte del kit:

- Sistema de espectrometría de masas en tándem con programa de evaluación
- Sistema de HPLC con bomba, e inyector automático.
- Punzonador manual o automático para obtener discos de 3 mm de diámetro.
- Agitador de microplacas para extracción de muestras.
- Rodillo de goma para sellar las microplacas con láminas protectoras.
- Pipeta o pipeta multicanal, 100 µl
- Tips para pipeta
- Matraces aforados de 25 ml
- Opcional: Centrifuga para 96 filtros de placa



María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

5. Adquisición y evaluación de datos

5.1. Evaluación cuantitativa con estándar interno

El estándar interno se usa como un calibrador individual para cada muestra, esto reduce al mínimo los efectos de la matriz. Para el propósito de la muestra (control, espécimen) se mezcla con una cantidad definida del estándar interno. Las concentraciones de los compuestos marcados isotópicamente en el estándar interno dependen del lote y se pueden encontrar en el folleto informativo que acompaña a los patrones.

Es necesario asegurar el volumen de sangre para una cuantificación exitosa de las muestras. El volumen de sangre seca en un disco punzonado depende del diámetro del disco, el hematocrito de la muestra y el material del papel de filtro usado. Usando un punzón de 3 mm de diámetro, un hematocrito de 0,35 a 0,45, y un papel de filtro Whatman 903, el volumen promedio de sangre es 3,1 μl . Dado que el volumen de sangre usado, varía muestra a muestra, este procedimiento de barrido es un método de determinación semicuantitativo. Para confirmar los resultados positivos del barrido, es esencial realizar ensayos adicionales de diagnóstico.

Antes de comenzar el análisis cuantitativo de muestras de pacientes se recomienda realizar varias corridas del ensayo. Para esto, inyectar repetidamente los controles preparados, hasta que dos espectros de masa consecutivos, muestren valores de concentración e intensidades de señal casi idénticas.

Dependiendo del programa usado, los valores de los compuestos del estándar interno y el volumen de la sangre hay que relacionarla con la concentración del estándar interno.

Ingresar las concentraciones (ver hoja informativa) de los estándar interno en la tabla del análisis.


María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

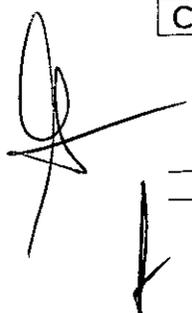
Amino ácidos

Estándar Interno	Concentración (µmol/l)	Concentración de muestra relativa para 100 µl IS/ µl sangre (µmol/l)
Alanina - D4	(ver informativa) hoja	(ver informativa) hoja
Arginina - D7	"	"
Ácido Aspártico -D3	"	"
Citrulina - D2	"	"
Ácido Glutámico - D5	"	"
Glicina - ¹³ c	"	"
Leucina - D3	"	"
Metionina - D3	"	"
Ornitina - D6	"	"
Fenilalanina - D5	"	"
Prolina - D7	"	"
Tirosina - D4	"	"
Valina - D8	"	"

El volumen de sangre seca es proporcional al tamaño del disco punzonado. Si se usan otros tamaños, ajustar las concentraciones del estándar interno.

Acilcarnitinas y carnitina libre

Sustancia	Método de Medición	Transición de masa
C0 -Carnitina - D9	(ver informativa) hoja	(ver informativa) hoja
C2 Carnitina - D3	"	"
C3 Carnitina - D3	"	"
C4 Carnitina - D3	"	"
C5 Carnitina - D9	"	"
C5DC Carnitina - D6	"	"
C6 Carnitina - D3	"	"
C8 Carnitina - D3	"	"
C10 Carnitina - D3	"	"
C12 Carnitina - D3	"	"
C14 Carnitina - D3	"	"
C16 Carnitina - D3	"	"
C18 Carnitina - D3	"	"



El volumen de sangre seca es proporcional al tamaño del disco punzonado. Si se usan otros tamaños, ajustar las concentraciones del estándar interno.

Para asegurar que las condiciones del LC-MS/MS no cambien durante el curso de la corrida analítica, hay que preparar e inyectar los controles durante y al final de la corrida. Para el manipuleo correcto del programa analítico y si es necesario, contactar al fabricante del sistema de MS.

5.2. Base del cálculo

Las concentraciones de los analitos se calculan según el siguiente principio:

- Intensidad de la señal de la sustancia A en el espectro de la muestra (A_{Muestra})
- Intensidad de la señal del estándar interno en el espectro de la muestra (IS_{Muestra})
- Concentración de la muestra C relativa al estándar interno ($C_{\text{Estándar}}$)

La concentración $C_{\text{Analito-Muestra}}$ en la muestra se calcula como sigue:

$$C_{\text{Analito-Muestra}} (\mu\text{mol/l}) = \frac{A_{\text{Muestra}}}{IS_{\text{Muestra}}} \times C_{\text{Estándar}}$$



María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370





6. Control de Calidad

6. Control de Calidad

Deben seguirse la precisión y exactitud de los análisis por la inclusión de controles adicionales en cada corrida analítica (Discos control de sangre seca Chromsystems, # 0192, 0193).

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

7. Rangos de Referencia y valores de corte

En un estudio piloto en el centro de barrido del Hospital Universitario de Dresden, se determinaron los siguientes valores de corte dados como el percentil 99,9%. Los datos están diferenciados entre la semana de gestación (WG) y la colección de la sangre después del nacimiento

Amino ácidos

Analito	Corte ($\mu\text{mol/l}$) 32-42 WG > 36h	Corte ($\mu\text{mol/l}$) 38-42 WG > 36h	Corte ($\mu\text{mol/l}$) todas WG > 0h
Alanina	583	564	736
Arginina	52	49	55
Ácido Aspártico	420	402	420
Citrulina	50	51	50
Ácido Glutámico	1074	1087	1073
Glicina	1003	962	1001
Leucina	277	299	276
Metionina	35	35	37
Ornitina	454	455	453
Fenilalanina	127	124	141
Prolina	No establecido aún	No establecido aún	No establecido aún
Tirosina	248	217	248
Valina	192	199	212


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

↓

Acilcarnitinas y carnitina libre

Analito	Corte ($\mu\text{mol/l}$) 32-42 WG > 36h	Corte ($\mu\text{mol/l}$) 38-42 WG > 36h	Corte ($\mu\text{mol/l}$) todas WG > 0h
C0 - Carnitina	55,87	54,96	88,83
C2 - Carnitina	71,17	73,40	71,08
C3 - Carnitina	6,35	6,41	6,34
C4 - Carnitina	1,07	1,18	1,07
C5 - Carnitina	0,43	0,37	0,48
C5DC - Carnitina	0,56	0,58	0,56
C6 - Carnitina	0,17	0,17	0,17
C8 - Carnitina	0,24	0,24	0,24
C10 - Carnitina	0,35	0,29	0,35
C12 - Carnitina	0,35	0,31	0,35
C14 - Carnitina	0,50	0,49	0,50
C16 - Carnitina	9,90	10,03	9,89
C18 - Carnitina	2,06	2,07	2,06

Estos valores de corte son indicativos y con el único propósito de ser una guía, pueden variar dependiendo del grupo de pacientes y el sistema LC-MS/MS usado. Cada laboratorio de barrido debe determinar su propio valor de corte en un estudio piloto y consultando al experto en metabolismo.


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

8. Factores de Conversión

Sustancia	$\mu\text{mol/l}$ en mg/l	$\mu\text{mol/l}$ en mg/l
Alanina	x 0,0891	x 11,223
Arginina	x 0,1742	x 5,7405
Ácido Aspártico	x 0,1331	x 7,5126
Citrulina	x 0,1752	x 5,7081
Ácido Glutámico	x 0,1741	x 6,7967
Glicina	x 0,0751	x 13,321
Leucina	x 0,1312	x 7,6237
Metionina	x 0,1492	x 6,7020
Ornitina	x 0,1322	x 7,5666
Fenilalanina	x 0,1652	x 6,0536
Prolina	x 0,1151	x 8,6858
Tirosina	x 0,1812	x 5,5191
Valina	x 0,1172	x 8,5361

Acilcarnitinas y carnitina libre

Sustancia	$\mu\text{mol/l}$ en mg/l	$\mu\text{mol/l}$ en mg/l
C0 - Carnitina	x 0,1612	x 6,2019
C2 - Carnitina	x 0,2032	x 4,9203
C3 - Carnitina	x 0,2172	x 4,6032
C4 - Carnitina	x 0,2312	x 4,3245
C5 - Carnitina	x 0,2452	x 4,0776
C5DC - Carnitina	x 0,2753	x 3,6319
C6 - Carnitina	x 0,2593	x 3,8559
C8 - Carnitina	x 0,2874	x 3,4789
C10 - Carnitina	x 0,3154	x 3,1701
C12 - Carnitina	x 0,3435	x 2,9109
C14 - Carnitina	x 0,3715	x 2,6915
C16 - Carnitina	x 0,3996	x 2,5023
C18 - Carnitina	x 0,4276	x 2,3384


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

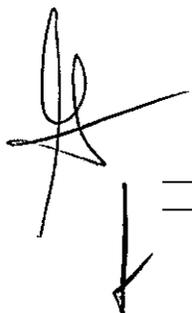
9. Almacenaje y Vencimiento de los reactivos

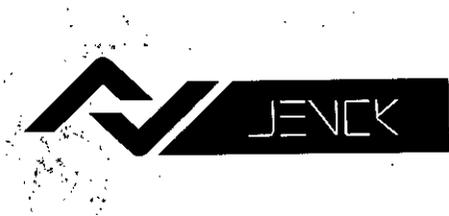
9. Almacenaje y Vencimiento de los reactivos

Los reactivos que no fueron abiertos pueden ser almacenados hasta su fecha de vencimiento estipulada en la etiqueta, asegurar las condiciones de almacenaje que se indican en la etiqueta y que cumplen con:

Producto	Almacenaje
Fase Móvil	temperatura ambiente
Solución de Lavado	temperatura ambiente
Buffer de Extracción	temperatura ambiente
Placas de 96 pocillos	temperatura ambiente
Placas de 96 filtros	temperatura ambiente
Láminas protectoras para placas de 96 pocillos	temperatura ambiente
Mezcla para la Sintonía	+ 2 a + 8° C
Estándar Interno	menor a -18° C
Control de sangre seca, nivel I y II	menor a -18° C


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370





10. Disposición de los Residuos

La fase móvil, la solución de lavado, el buffer de extracción, la mezcla para la sintonía y cualquier residuo extraído de los especímenes contiene solventes orgánicos y deben ser dispuestos de acuerdo con la legislación local

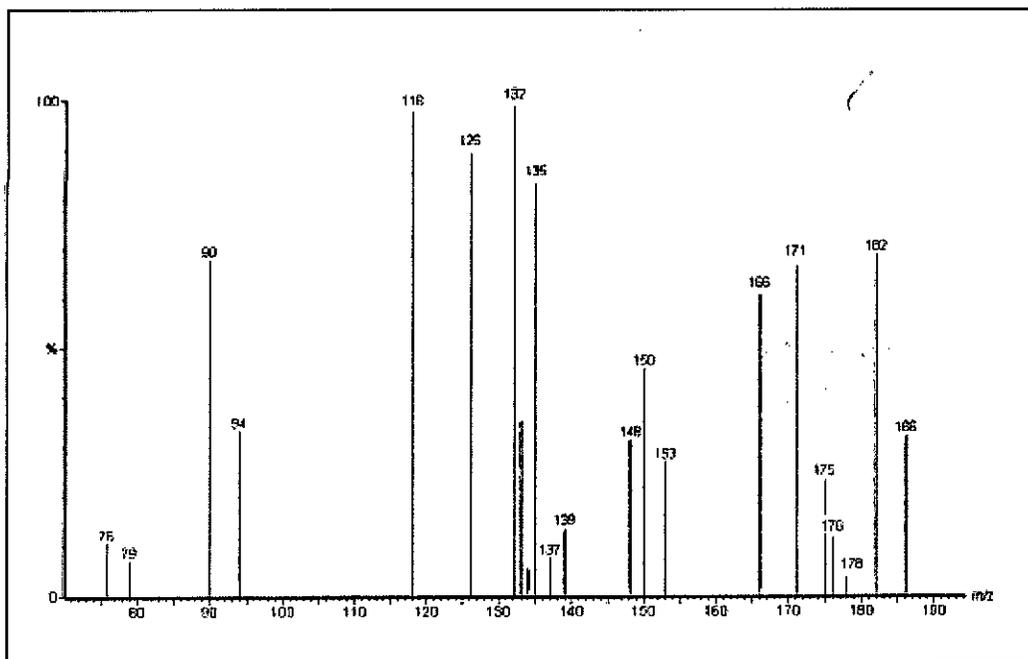
A handwritten signature in black ink, appearing to read "C.V.", written over a horizontal line.

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

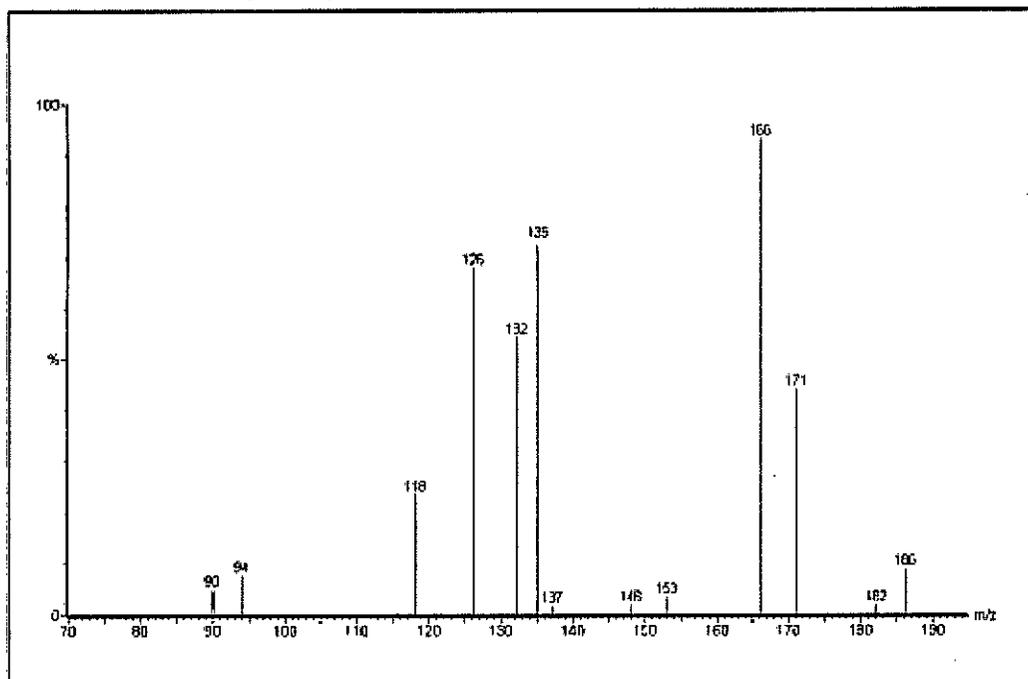
A handwritten mark consisting of a vertical line with a small hook at the bottom, resembling a downward-pointing arrow.

11. Ejemplos de Espectros

11.1. Espectro control de aminoácidos en el rango de corte

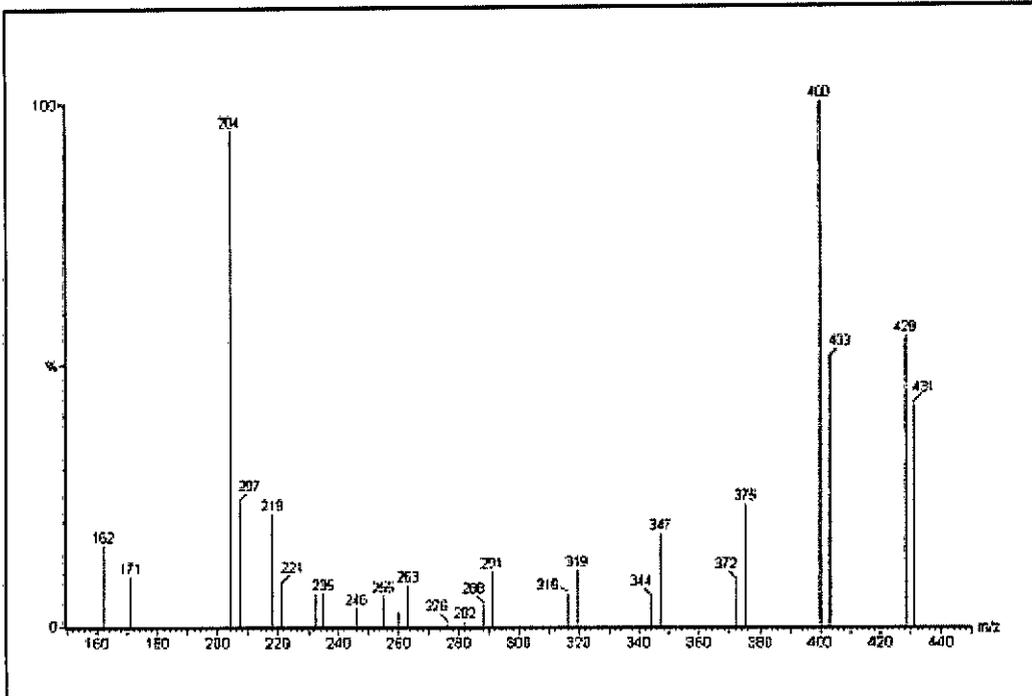


11.2. Espectro de una muestra de un paciente con fenilcetonuria (PKU)

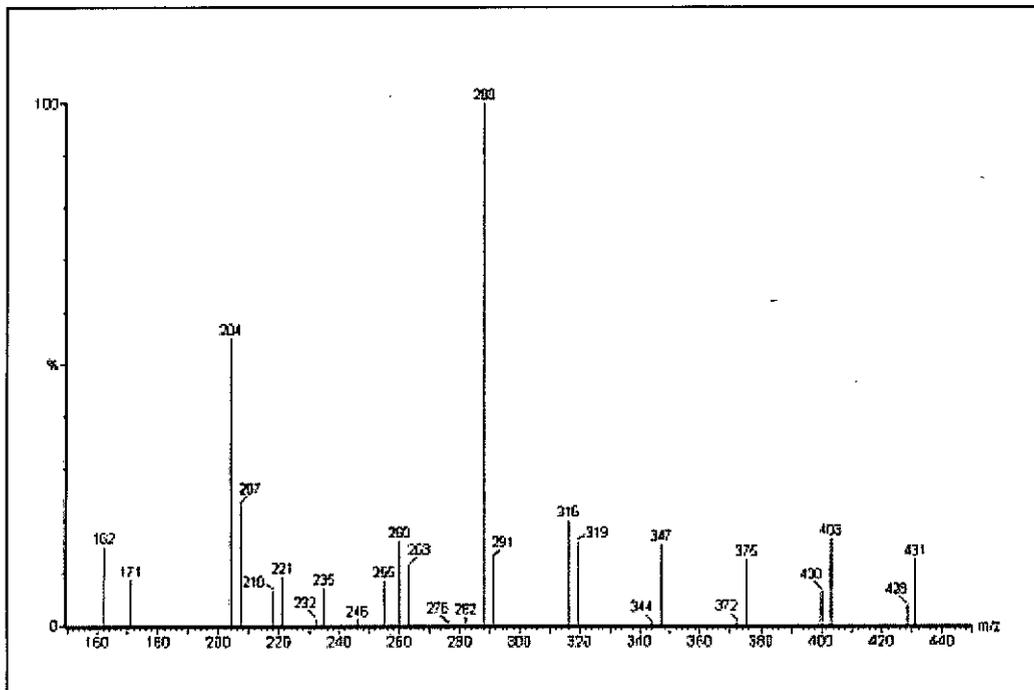


Fenilcetonuria: 418 $\mu\text{mol/l}$ Fenilalanina (m/z = 166)
 200 $\mu\text{mol/l}$ Fenilalanina - D5 (m/z = 171)

11.3. Espectro Control de Acilcarnitinas en el Rango de Corte

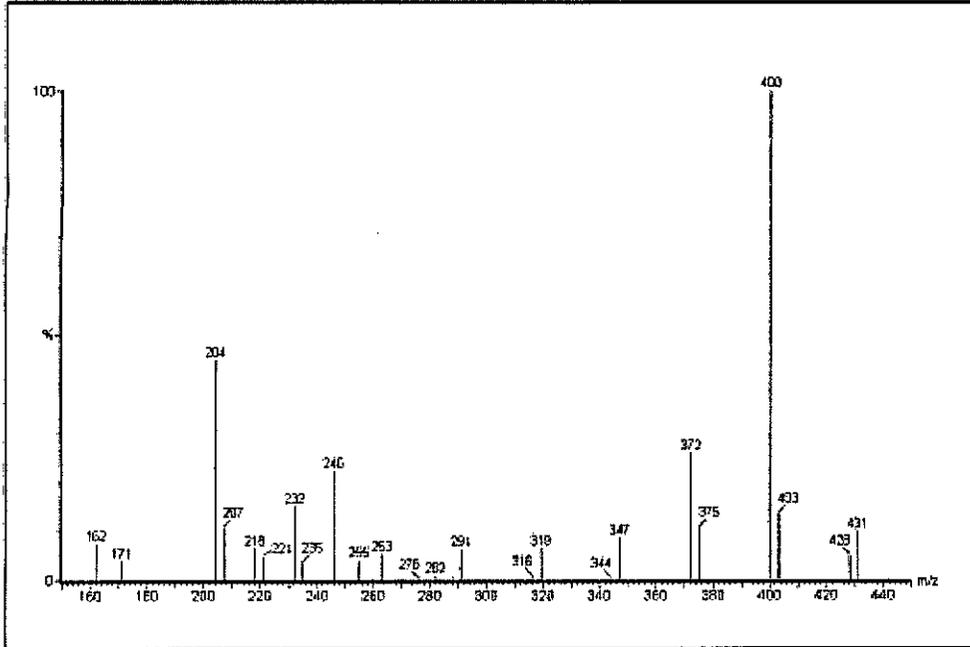


11.4. Espectro de una Muestra de un paciente con MCADD



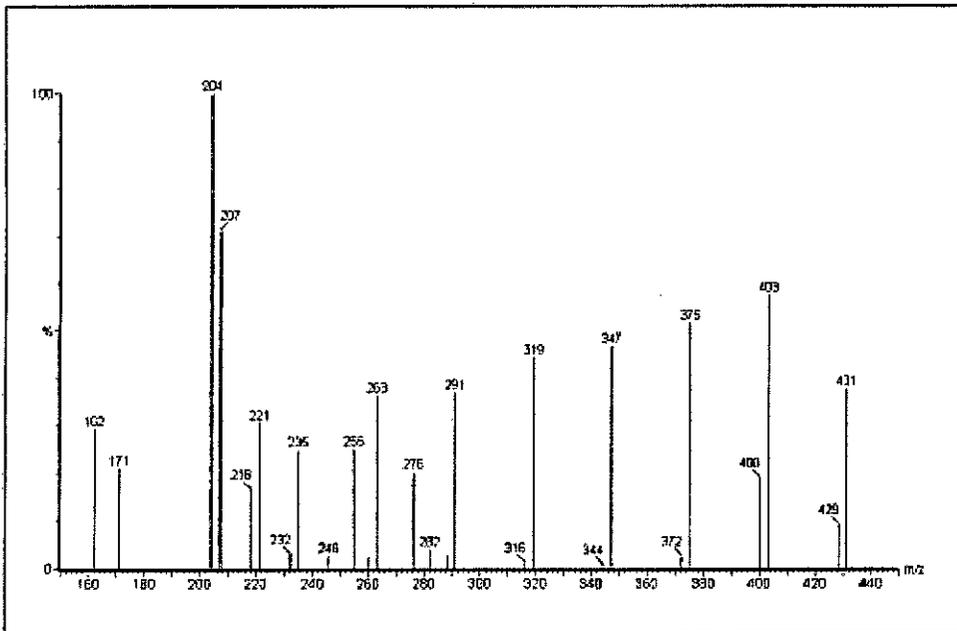
MCAD: 9,93 $\mu\text{mol/l}$ C8 - Carnitina (m/z = 288)
 1,25 $\mu\text{mol/l}$ C8 - Carnitina - D3 (m/z = 291)

11.5 Espectro de la Muestra de un paciente con VLCAD

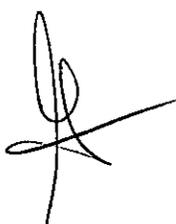


VLCAD: 3,11 $\mu\text{mol/l}$ C14-Carnitina (m/z = 372); 18,89 $\mu\text{mol/l}$ C16-Carnitina (m/z = 400)
 1,25 $\mu\text{mol/l}$ C14-Carnitina-D3 (m/z = 375); 2,25 $\mu\text{mol/l}$ C16-Carnitina-D3 (m/z = 403)

11.6. Espectro de una Muestra de un Paciente con Acidemia Glutarica Tipo I (GA I)



GA I: 5,43 $\mu\text{mol/l}$ C5DC - Carnitina (m/z = 276)
 1,25 $\mu\text{mol/l}$ C5DC - Carnitina - D6 (m/z = 282)



12. Validación

Para verificar la linealidad y para validar el método, se fortificaron muestras de sangre con cantidades definidas de amino ácidos y acilcarnitinas. Múltiples alícuotas de estas preparaciones fueron sometidas al procedimiento de preparación.

Recuperación

La recuperación analítica fue determinada a partir de la pendiente de la curva de calibración de las muestras de sangre fortificadas y soluciones diluidas de los patrones.

Amino ácidos

Analito	Recuperación %
Alanina	79
Arginina	80
Ácido Aspártico	88
Citrulina	94
Ácido Glutámico	81
Glicina	81
Leucina	86
Metionina	90
Ornitina	86
Fenilalanina	94
Prolina*	89
Tirosina	93
Valina	90

Acilcarnitinas y carnitina libre

Analito	Recuperación %
C0 - Carnitina	85
C2 - Carnitina	86
C3 - Carnitina	89
C4 - Carnitina	88
C5 - Carnitina	92
C5DC - Carnitina	91
C6 - Carnitina	90
C8 - Carnitina	91
C10 - Carnitina	92
C12 - Carnitina	94
C14 - Carnitina	94
C16 - Carnitina	94
C18 - Carnitina	87

La determinación de estos datos fue hecha con un AB Sciex API 4000

Linealidad / Límite de Cuantificación

El límite de cuantificación y la linealidad se determinaron diluyendo un eluato de una muestra de sangre preparada con estándar interno. El método es lineal desde el límite designado hasta el mínimo del límite superior fijado.


María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

Amino ácidos

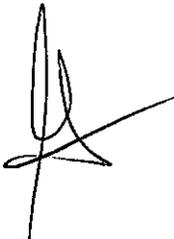
Analito	Límite cuantificación $\mu\text{mol/l}$ aprox.*	de	Rango Lineal como mínimo $\mu\text{mol/l}$
Alanina	15,6		2000
Arginina	7,8		2000
Ácido Aspártico	15,6		2000
Citrulina	7,8		2000
Ácido Glutámico	15,6		2000
Glicina	15,6		2000
Leucina	15,6		2000
Metionina	7,8		2000
Ornitina	7,8		2000
Fenilalanina	7,8		2000
Prolina	4,8		2000
Tirosina	15,6		2000
Valina	15,6		2000

Acilcarnitinas y carnitina libre

Analito	Límite cuantificación $\mu\text{mol/l}$ aprox.	de	Rango Lineal como mínimo $\mu\text{mol/l}$
C0 - Carnitina	1,6		200
C2 - Carnitina	1,6		200
C3 - Carnitina	0,2		50
C4 - Carnitina	0,2		25
C5 - Carnitina	0,2		25
C5DC - Carnitina	0,2		25
C6 - Carnitina	0,2		25
C8 - Carnitina	0,2		25
C10 - Carnitina	0,2		25
C12 - Carnitina	0,2		25
C14 - Carnitina	0,1		25
C16 - Carnitina	0,1		33
C18 - Carnitina	0,1		33

Precisión intra ensayo

La precisión intra ensayo fue determinado a tres concentraciones por medio de múltiples tratamientos (n =10) del mismo espécimen de muestra.



Amino ácidos

Analito	Coefficiente de variación (%) n = 10 (concentración $\mu\text{mol/l}$)		
Alanina	5,2 (281)	4,7 (390)	4,6 (745)
Arginina	4,2 (7)	10,4 (12)	3,4 (125)
Ácido Aspártico	4,7 (96)	5,1 (147)	5,8 (345)
Citrulina	6,8 (20)	7,3 (61)	5,0 (256)
Ácido Glutámico	4,9 (218)	3,0 (388)	3,8 (749)
Glicina	10,9 (241)	6,0 (336)	5,0 (1085)
Leucina	6,4 (181)	2,9 (281)	2,8 (592)
Metionina	6,8 (19)	4,0 (62)	2,9 (268)
Ornitina	5,6 (95)	7,1 (217)	5,4 (626)
Fenilalanina	4,7 (69)	3,4 (129)	3,0 (566)
Prolina*	8,8 (231)	6,4 (525)	5,4 (834)
Tirosina	4,7 (69)	2,9 (158)	3,5 (488)
Valina	4,8 (111)	2,3 (171)	4,3 (365)

*La determinación de estos datos fue hecha con un AB Sciex API 4000

Acilcarnitinas y carnitina libre

Analito	Coefficiente de variación (%) n = 10 (concentración $\mu\text{mol/l}$)		
C0 - Carnitina	4,7 (26,4)	3,0 (48,0)	4,1 (105)
C2 - Carnitina	5,5 (15,2)	2,7 (39,5)	2,6 (81,6)
C3 - Carnitina	6,1 (1,78)	2,7 (6,54)	2,7 (15,1)
C4 - Carnitina	6,2 (0,34)	4,9 (1,15)	4,1 (4,42)
C5 - Carnitina	8,1 (0,14)	4,0 (0,60)	3,9 (2,35)
C5DC Carnitina	12,2 (0,19)	12,2 (0,66)	9,0 (2,38)
C6 - Carnitina	9,6 (0,06)	3,2 (0,48)	4,1 (2,11)
C8 - Carnitina	8,5 (0,10)	3,9 (0,57)	4,2 (2,31)
C10 - Carnitina	8,2 (0,16)	3,7 (0,63)	3,1 (2,44)
C12 - Carnitina	8,1 (0,07)	3,8 (0,52)	3,5 (2,25)
C14 - Carnitina	10,3 (0,10)	4,6 (0,50)	3,8 (2,00)
C16 - Carnitina	5,7 (0,72)	4,9 (4,56)	3,3 (12,2)
C18 - Carnitina	6,6 (0,54)	4,9 (2,26)	5,2 (7,69)

Precisión Inter – Ensayos

La precisión inter-ensayos fue determinada a tres concentraciones por medio de múltiples tratamiento (n =10) del mismo espécimen de muestra.



María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

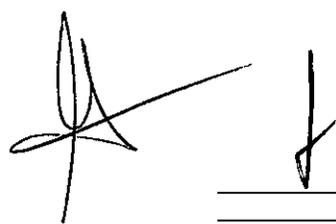
Amino ácidos

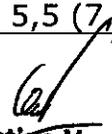
Analito	Coeficiente de variación (%) n = 10 (concentración $\mu\text{mol/l}$)		
Alanina	6,6 (281)	7,9 (390)	5,6 (745)
Arginina	9,3 (7)	17,6 (12)	10,3 (125)
Ácido Aspártico	6,4 (96)	6,7 (147)	6,1 (345)
Citrulina	11,4 (20)	7,6 (61)	5,7 (256)
Ácido Glutámico	6,1 (218)	7,0 (388)	5,4 (749)
Glicina	8,4 (241)	8,3 (336)	6,0 (1085)
Leucina	5,8 (181)	6,3 (281)	5,5 (592)
Metionina	6,7 (19)	6,3 (62)	5,4 (268)
Ornitina	9,4 (95)	8,8 (217)	8,6 (626)
Fenilalanina	5,9 (69)	6,6 (129)	5,0 (566)
Prolina*	7,7 (231)	8,2 (525)	7,1 (834)
Tirosina	5,3 (69)	5,8 (158)	4,9 (488)
Valina	7,3 (111)	8,2 (171)	5,7 (365)

*La determinación de estos datos fue hecha con un AB Sciex API 4000

Acilcarnitinas y carnitina libre

Analito	Coeficiente de variación (%) n = 10 (concentración $\mu\text{mol/l}$)		
C0 - Carnitina	6,7 (26,4)	7,1 (48,0)	6,1 (105)
C2 - Carnitina	6,1 (15,2)	6,5 (39,5)	5,1 (81,6)
C3 - Carnitina	5,8 (1,78)	6,8 (6,54)	5,3 (15,1)
C4 - Carnitina	7,0 (0,34)	6,8 (1,15)	4,1 (4,42)
C5 - Carnitina	8,5 (0,14)	7,0 (0,60)	5,8 (2,35)
C5DC - Carnitina	14,3 (0,19)	11,7 (0,66)	9,0 (2,38)
C6 - Carnitina	13,3 (0,06)	7,4 (0,48)	5,6 (2,11)
C8 - Carnitina	9,3 (0,10)	7,6 (0,57)	5,6 (2,31)
C10 - Carnitina	7,8 (0,16)	7,0 (0,63)	5,5 (2,44)
C12 - Carnitina	9,1 (0,07)	6,9 (0,52)	5,7 (2,25)
C14 - Carnitina	8,8 (0,10)	7,1 (0,50)	6,1 (2,00)
C16 - Carnitina	6,4 (0,72)	6,6 (4,56)	5,5 (12,2)
C18 - Carnitina	6,3 (0,54)	6,8 (2,26)	5,5 (7,69)




María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

13. Interferencias conocidas

Nota:

La isoleucina interfiere con la leucina. La concentración medida en la muestra es la suma de ambos amino ácidos

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Cristina Vescina', written over the printed name.

Maria Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

**Mass Chrom® Estándar Interno
Aminoácidos y Acilcarnitinas Marcadas.**

5689

Orden N° 57004

Reconstitución

Remover el sello y el tapón del vial.

Reconstituir el estándar interno liofilizado con exactamente 25 ml del buffer de extracción (orden N° 57008): Para este propósito adicionar 5 ml del buffer de extracción en el vial. Colocar el tapón y mantener en reposos por 5 a 10 minutos a temperatura ambiente. Agitar el vial para disolver el contenido hasta llegar a homogeneidad

Transferir el contenido del vial a un matraz aforado de 25 ml. Lavar dos veces el vial con 5 ml de buffer de extracción y combinar las soluciones. Diluir en el matraz aforado hasta enrase (exactamente 25 ml) y agitar el matraz.

Condiciones de Almacenaje

Almacenar por debajo de -18° C, el estándar interno cerrado es estable hasta la fecha de expiración la cuál está en las etiquetas.

El estándar interno reconstituido puede ser almacenado hasta 3 semanas herméticamente cerrado a +2 hasta + 8° C.

Especificaciones

Variancia Máxima de Vial – a – Vial \pm 1% en Peso

Concentraciones

Referirse a la tabla de la página siguiente

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

5689

**Concentraciones
 Chromsystems Aminoácidos y Acilcarnitinas Marcados**

**Orden N° 57004 – Lote N° XXXX
 Fecha de Expiración: XX – XXXX**

Sustancia	Unidad	Concentración	Concentración en Muestra (100 µl SI / 3,1 µl de Sangre)
Alanina – D4	mg/l	1,19	38
	µmol/l	12,8	414
Arginina – D7	mg/l	0,59	19
	µmol/l	3,19	103
Ácido Aspartico – D3	mg/l	1,94	63
	µmol/l	14,3	460
Citrulina – D2	mg/l	0,58	19
	µmol/l	3,29	106
Ácido Glutámico – D5	mg/l	2,02	65
	µmol/l	13,3	429
Glicina – 13C2, 15N	mg/l	1,80	58
	µmol/l	23,0	743
Leucina – D3	mg/l	1,76	57
	µmol/l	13,1	423
Metionina – D3	mg/l	0,74	24
	µmol/l	4,88	157
Ornitina – D6	mg/l	1,13	36
	µmol/l	8,17	264
Fenilalanina – D5	mg/l	1,13	37
	µmol/l	6,66	215
Prolina – D7	mg/l	1,12	36
	µmol/l	9,19	296
Tirosina – D4	mg/l	1,80	58
	µmol/l	9,70	313
Valina – D8	mg/l	1,22	39
	µmol/l	9,74	314
C0 - Carnitina – D9	mg/l	1,22	4,31
	µmol/l	9,74	25,3
C2 - Carnitina – D3	mg/l	0,134	2,17
	µmol/l	0,785	10,5
C3 - Carnitina – D3	mg/l	0,067	0,61
	µmol/l	0,327	2,78
C4 - Carnitina – D3	mg/l	0,019	0,32
	µmol/l	0,086	1,38
C5 - Carnitina – D9	mg/l	0,010	0,32
	µmol/l	0,043	1,25
C5DC - Carnitina – D6	mg/l	0,011	0,36
	µmol/l	0,040	1,29
C6 - Carnitina – D3	mg/l	0,012	0,39
	µmol/l	0,046	1,48
C8 - Carnitina – D3	mg/l	0,012	0,39
	µmol/l	0,042	1,36
C10 - Carnitina – D3	mg/l	0,015	0,47
	µmol/l	0,046	1,49
C12 - Carnitina – D3	mg/l	0,015	0,48
	µmol/l	0,043	1,38
C14 - Carnitina – D3	mg/l	0,016	0,50
	µmol/l	0,041	1,34
C16 - Carnitina – D3	mg/l	0,033	1,07
	µmol/l	0,082	2,66
C18 - Carnitina – D3	mg/l	0,032	1,03
	µmol/l	0,074	2,39

María Cristina Vescina
 Farmacéutica
 M.N. 10.370

5689

CHROMSYSTEMS

DIAGNOSTICS BY HPLC-MS/MS



Mass Check® Control Seco en Mancha de Sangre para Aminoácidos y Acilcarnitinas. Orden N° 0192 (nivel I)

Instrucciones

Estos materiales de control de Chromsystems están diseñados para seguir la exactitud y precisión de los procedimientos analíticos para la determinación cuantitativa de *aminoácidos* y *acilcarnitinas* en sangre seca.

El control está basado en sangre humana y debe ser usado rutinariamente según las instrucciones del procedimiento de ensayo que se está usando. Mientras se siguen estas instrucciones, el control debe ser manipulado de la misma manera que un espécimen de un paciente.

Condiciones de Almacenaje

Almacenar por debajo de -18°C , los controles cerrados son estables hasta la fecha de expiración la cuál está en las etiquetas.

El cierre corredizo de la bolsa contiene el material de control, envases desecantes, y una tarjeta indicadora de humedad. Cada vez que se abre la bolsa, controlar la condición de la tarjeta de humedad. Si la tarjeta de humedad cambió de color, del azul al rosa en el 50% de la escala, recargar los envases de desecantes calentándolos a 60°C por 4 horas en una estufa a 60°C . Sea cuidadoso cuando remueva el material de control de la bolsa, almacenada a -18°C . Estas bolsas deben ser dejada hasta que lleguen a temperatura ambiente antes de abrirla.

Tiene fijada una tira para registrar la temperatura en el cierre corredizo de la bolsa. Un cambio de color permanente de blanco a negro indica que la temperatura en el indicador ha sido alcanzada. Evitar las altas temperaturas aún en cortos períodos y la exposición a la luz de sol directa, secar y sellar herméticamente, y almacenar a -18°C , en estas condiciones son estables hasta la fecha de expiración la cuál está en las etiquetas.

Asignación de los rangos esperados

Los valores medios y los rangos aceptables informados en la tabla, se determinaron usando el kit de reactivos Chromsystems. Los límites de confianza son los valores medios ± 3 veces las desviaciones estándar. Estos valores son específicos para este lote de control.

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores para este método de ensayo con este material de control de calidad.

Precaución

Este producto ha sido fabricado a partir de sangre humana mezclada y ensayada y se encontró que no son reactivas contra anticuerpos HIV 1-2, HIV-, HCV- y HBV-DNA (PCR), antígenos HBs, anticuerpos HBc, anticuerpos HCV y por TPHA. Debido al hecho que no hay un ensayo que da una seguridad absoluta que los productos que contienen sangre humana estén libres de agentes infecciosos, debe tenerse en cuenta un posible riesgo de infección. Este producto también puede contener agentes desconocidos u otros patógenos para los cuales no hay ensayos aprobados. Por lo tanto, recomendamos considerar como potencialmente infecciosos a todos los productos que contienen sangre humana. Como consecuencia tener el mismo cuidado en el manipuleo de este producto como si fueran las muestras de los pacientes potencialmente infecciosos.

Especificaciones

Volumen total de sangre por mancha de 3 mm: $3,1\ \mu\text{l} \pm 10\%$

Concentraciones

Referirse a la tabla de la página siguiente


María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370

Concentraciones – Chromsystems

Mass Check® Aminoácidos, Acilcarnitinas. Control sobre Mancha de Sangre Seca

Orden N°: 0192 (Nivel I) – Lote N°.: XXXX

Fecha Expiración: XX-XXXX (Ornitina y Succinilacetona XX-XXXX)

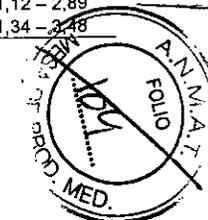
Sustancia	Método de análisis	Unidad	Valor	Rango
Succinilacetona	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,39	1,45 - 3,33
Alanina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	411	189 - 633
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	392	180 - 604
Arginina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	423	194 - 652
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	80	30 - 131
Ácido Aspártico	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	86	32 - 140
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	96	35 - 157
Citrulina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	231	148 - 314
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	167	107 - 227
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	199	128 - 270
Ácido Glutámico	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	73	52 - 95
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	70	49 - 91
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	83	59 - 107
Glicina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	433	278 - 588
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	378	243 - 513
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	429	276 - 582
Leucina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	389	283 - 496
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	433	315 - 552
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	467	339 - 595
Metionina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	351	193 - 509
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	267	147 - 387
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	276	152 - 400
Ornitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	73	23 - 123
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	58	18 - 98
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	55	17 - 93
Fenilalanina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	220	130 - 310
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	189	111 - 267
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	292	172 - 412
Prolina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	196	125 - 267
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	146	93 - 199
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	160	102 - 218
Tirosina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	481	354 - 608
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	517	381 - 654
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	547	403 - 691
Valina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	192	130 - 254
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	155	105 - 205
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	178	120 - 236
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	267	167 - 367
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	208	130 - 286
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	219	137 - 301

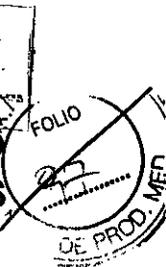
Sustancia	Método de análisis	Unidad	Valor	Rango
C0 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	40,7	22,7 - 58,7
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	40,2	22,4 - 57,9
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	43,3	24,2 - 62,4
C2 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	28,5	19,5 - 37,5
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	26,3	18,1 - 34,6
C3 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	29,1	20,0 - 38,3
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	5,84	3,37 - 8,31
C4 - Carnitina	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	4,86	2,81 - 6,91
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	5,02	2,90 - 7,14
C5 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	1,04	0,48 - 1,60
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,89	0,41 - 1,37
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,98	0,45 - 1,51
C5DC - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,60	0,31 - 0,89
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,55	0,28 - 0,82
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,55	0,28 - 0,82
C6 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,58	0,14 - 1,02
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,50	0,12 - 0,88
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,54	0,13 - 0,95
C8 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,49	0,29 - 0,69
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,41	0,24 - 0,58
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,52	0,31 - 0,73
C10 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,51	0,27 - 0,75
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,42	0,23 - 0,62
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,48	0,26 - 0,70
C12 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,50	0,30 - 0,70
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,43	0,26 - 0,60
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,45	0,27 - 0,63
C14 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,47	0,21 - 0,73
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,46	0,20 - 0,72
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,52	0,23 - 0,81
C16 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	0,52	0,27 - 0,77
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	0,44	0,23 - 0,66
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	0,51	0,26 - 0,76
C18 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	4,91	2,98 - 6,84
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	3,76	2,28 - 5,24
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	4,45	2,70 - 6,20
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,54	1,41 - 3,66
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,00	1,12 - 2,89
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,41	1,34 - 3,48

5689

REFOLIADO: Tecnología Médica

María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370





Mass Check® Control Seco en Mancha de Sangre para Aminoácidos y Acilcarnitinas. Orden N° 0193 (nivel II)

Instrucciones

Estos materiales de control de Chromsystems están diseñados para seguir la exactitud y precisión de los procedimientos analíticos para la determinación cuantitativa de *aminoácidos* y *acilcarnitinas* en sangre seca.

El control está basado en sangre humana y debe ser usado rutinariamente según las instrucciones del procedimiento de ensayo que se está usando. Mientras se siguen estas instrucciones, el control debe ser manipulado de la misma manera que un espécimen de un paciente.

Condiciones de Almacenaje

Almacenar por debajo de -18°C , los controles cerrados son estables hasta la fecha de expiración la cuál está en las etiquetas.

El cierre corredizo de la bolsa contiene el material de control, envases desecantes, y una tarjeta indicadora de humedad. Cada vez que se abre la bolsa, controlar la condición de la tarjeta de humedad. Si la tarjeta de humedad cambió de color, del azul al rosa en el 50% de la escala, recargar los envases de desecantes calentándolos a 60°C por 4 horas en una estufa a 60°C . Sea cuidadoso cuando remueva el material de control de la bolsa, almacenada a -18°C . Estas bolsas deben ser dejada hasta que lleguen a temperatura ambiente antes de abrirla.

Tiene fijada una tira para registrar la temperatura en el cierre corredizo de la bolsa. Un cambio de color permanente de blanco a negro indica que la temperatura en el indicador ha sido alcanzada. Evitar las altas temperaturas aún en cortos períodos y la exposición a la luz de sol directa, secar y sellar herméticamente, y almacenar a -18°C , en estas condiciones son estables hasta la fecha de expiración la cuál está en las etiquetas.

Asignación de los rangos esperados

Los valores medios y los rangos aceptables informados en la tabla, se determinaron usando el kit de reactivos Chromsystems. Los límites de confianza son los valores medios ± 3 veces las desviaciones estándar. Estos valores son específicos para este lote de control.

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores para este método de ensayo con este material de control de calidad.

Precaución

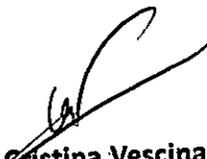
Este producto ha sido fabricado a partir de sangre humana mezclada y ensayada y se encontró que no son reactivas contra anticuerpos HIV 1-2, HIV-, HCV- y HBV-DNA (PCR), antígenos HBs, anticuerpos HBc, anticuerpos HCV y por TPHA. Debido al hecho que no hay un ensayo que da una seguridad absoluta que los productos que contienen sangre humana estén libres de agentes infecciosos, debe tenerse en cuenta un posible riesgo de infección. Este producto también puede contener agentes desconocidos u otros patógenos para los cuales no hay ensayos aprobados. Por lo tanto, recomendamos considerar como potencialmente infecciosos a todos los productos que contienen sangre humana. Como consecuencia tener el mismo cuidado en el manipuleo de este producto como si fueran las muestras de los pacientes potencialmente infecciosos.

Especificaciones

Volumen total de sangre por mancha de 3 mm: $3,1\ \mu\text{l} \pm 10\%$

Concentraciones

Referirse a la tabla de la página siguiente


María Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370



Concentraciones – Chromsystems

Mass Check® Aminoácidos, Acilcarnitinas. Control sobre Mancha de Sangre Seca

Orden N°: 0193 (Nivel II) – Lote N°.: XXXX

Fecha Expiración: XX-XXXX (Ornitina y Succinilacetona XX-XXXX)

Sustancia	Método de análisis	Unidad	Valor	Rango
Succinilacetona	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	8,43	5,34 – 11,5
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	752	330 – 1174
Alanina	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	744	326 – 1162
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	791	347 – 1235
Arginina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	167	86 – 248
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	187	96 – 278
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	225	115 – 335
Ácido Aspártico	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	461	305 – 617
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	326	215 – 437
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	364	241 – 488
Citrulina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	275	203 – 347
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	282	208 – 356
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	331	244 – 418
Ácido Glutámico	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	876	603 – 1149
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	754	519 – 989
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	840	578 – 1102
Glicina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	1032	725 – 1339
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	1166	819 – 1513
Leucina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	1253	881 – 1625
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	637	424 – 850
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	543	361 – 725
Metionina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	582	387 – 777
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	238	95 – 381
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	193	77 – 309
Ornitina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	225	90 – 360
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	677	424 – 930
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	487	305 – 669
Fenilalanina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	737	462 – 1012
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	572	353 – 792
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	458	282 – 634
Prolina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	501	309 – 693
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	716	439 – 993
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	782	479 – 1085
Tirosina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	827	507 – 1147
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	585	401 – 769
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	496	340 – 652
Valina	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	560	383 – 737
	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	520	341 – 699
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	440	288 – 592
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	455	298 – 612

Sustancia	Método de análisis	Unidad	Valor	Rango
C0 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	108	67,5 – 149
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	115	71,6 – 158
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	120	74,7 – 165
C2 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	75,4	46,7 – 104
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	71,0	44,0 – 98,0
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	77,0	47,7 – 106
C3 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	16,7	10,8 – 22,6
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	13,9	8,98 – 18,7
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	14,2	9,21 – 19,2
C4 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	4,84	2,83 – 6,86
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	4,28	2,50 – 6,06
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	4,68	2,73 – 6,63
C5 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,70	1,52 – 3,88
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,20	1,24 – 3,16
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,40	1,35 – 3,45
C5DC - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,16	0,99 – 3,33
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,12	0,98 – 3,27
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,40	1,10 – 3,70
C6 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,43	1,54 – 3,32
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,02	1,28 – 2,76
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,26	1,44 – 3,08
C8 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,53	1,55 – 3,51
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,08	1,28 – 2,88
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,34	1,44 – 3,25
C10 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,47	1,36 – 3,58
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,14	1,18 – 3,10
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,34	1,29 – 3,39
C12 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,36	1,55 – 3,18
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,14	1,40 – 2,88
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,40	1,57 – 3,23
C14 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	2,45	1,46 – 3,45
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	2,19	1,30 – 3,08
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	2,34	1,39 – 3,29
C16 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	14,3	8,73 – 19,8
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	11,4	6,97 – 15,8
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	12,9	7,89 – 17,9
C18 - Carnitina	LC-MS/MS, no derivatizado	µmol/l	9,38	5,07 – 13,7
	LC-MS/MS, derivatizado	µmol/l	7,56	4,09 – 11,0
	LC-MS/MS, con Succinilacetona	µmol/l	9,33	5,04 – 13,6

5689

REFOLIADO: 102
Direc. Tecnología Médica

María-Cristina Vescina
Farmacéutica
M.N. 10.370





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-1526/14-3

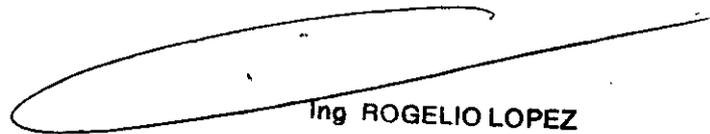
Se autoriza a la firma JENCK S.A a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado Mass Chrom ® Amino Acids and Acylcarnitines/ DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN DE AMINOACIDOS Y ACILCARNITINAS EN MANCHAS DE SANGRE SECA, VÍA ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM, en ENVASES PARA 960 DETERMINACIONES, CONTENIENDO: A) FASE MOVIL (2 x 1000 ml), B) SOLUCIÓN DE LAVADO (2 x 1000 ml), C) BUFFER DE EXTRACCIÓN (1 x 100 ml), D) PLACA DE 96 POCILLOS (6 ENVASES x 5 PLACAS), E) LÁMINAS PROTECTORAS (2 ENVASES x 10 LÁMINAS), F) SELLOS PROTECTORES (2 ENVASES x 10 SELLOS), G) ESTANDAR INTERNO LIOFILIZADO (4 viales), H) MANCHA CONTROL DE SANGRE SECA NIVEL I (3 UNIDADES) Y I) MANCHA CONTROL DE SANGRE SECA NIVEL II (3 UNIDADES). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: CHROMSYSTEMS INSTRUMENTS & CHEMICALS GmbH. Am Haag 12. 82166 Grafelfing. (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 18 y 30 °C, excepto los productos G), H) e I) que debe conservarse a -18 °C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL

EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado n°: **008291**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

Buenos Aires, 17 JUL 2015



Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Firma y sello