



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

DISPOSICIÓN N°

7381

BUENOS AIRES 03 JUN 2015

VISTO, el expediente n° 1-47-9680/13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOARS S.A solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado HBsAg / ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA/ CUANTITATIVA DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBSAG) EN PLASMA Y SUERO HUMANO.

Que a fs. 106 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.

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N° 4381

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado HBsAg / ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA/ CUANTITATIVA DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBSAG) EN PLASMA Y SUERO HUMANO que será elaborado por DIA.PRO Diagnostic BioProbes S.r.l., Via G. Carducci. 27-20099- Sesto San Giovanni, Milán (ITALIA) e importado por BIOARS S.A a expendirse en envases POR 96 DETERMINACIONES CONTENIENDO Microplaca (MICROPLATE), Calibradores (CAL1, CAL2, CAL3, CAL4, CAL5, 2ml cada uno), Tampón de lavado conc. (WASH BUF 20X: 60ml), Conjugado (CONJ: 16ml), Cromógeno/Sustrato (SUBS TMB: 16ml), Ácido Sulfúrico (H2SO4 0,3M: 15ml), Diluyente de Muestra (DILSPE: 8ml), Suero Control (CONTROL, liofilizado) y Sellador adhesivo; cuya composición se detalla a fojas 25 con un período de vida útil de 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 58 a 90, desglosándose las fojas 58, 61 y 67 a 74 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.



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

DISPOSICIÓN N°

4381

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 Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos 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: 1-47-9680/13-4.

DISPOSICIÓN N°:

4381

av.

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

03 JUN 2015
4381



PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS

PRODUCTO: HBs Ab

❖ 96 test

IVD	LOT				$\Sigma = 96$
C5T7/7	2011-07	2012-10			

HBsAb

REF SAB.CE

SAB.CES

2°C min 8°C max

Dia.Pro Diagnostic Bioprobes srl
Via Carducci, 27 - 20099 Sesto San Giovanni (MI)-Italy
tel.: +39 02 27007151 Fax.: +39 02 26007726
e-mail: info@dia.pro.it

HBsAb		
Reagents/Reagenti/Reactifs/Reagenzien/Reactivos/Reagentes		
		LOT
MICROPLATE	n° 1	C5T7/7
CAL N°...	n° 5 ml 2	
CONTROL ...ml	n° 1 lyoph	
DILSPE	n° 1 ml 8	
WASHBUF 20X	n° 1 ml 60	
CONJ	n° 1 ml 16	
SUBS TMB	n° 1 ml 16	
H ₂ SO ₄ 0.3 M	n° 1 ml 15	CE 0318

Establecimiento Elaborador: Dia.Pro Diagnostic Bioprobes S.r.l. Via G. Carducci, n° 27, 20099, Sesto San Giovanni, Milán, Italia.
 Establecimiento Importador BIOARS S.A. - Olleros 2537 - 1426 C.A.B.A.
 Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
 Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. Certificado N°

HBs Ab, Producto de Dia.Pro Diagnostic Bioprobes Srl

BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVÉS
DIRECTOR TECNICO



PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

PRODUCTO: HBs Ab

MICROPLACA

MICROPLATE (96 TESTS)

HBsAb

MICROPLATE

SAB.CENTR

2012-07 **LOT** C5T7/6 2°C min 4°C max

CONTROL ... ml

CONTROL ...ml

Dia Pro Diagnostic Bioprobes srl

HBsAb

CONTROL 1,5 ml

2012-07 2°C min 8°C max **LOT** C5T7/6

SAB.CENTR

DILUENTE DE MUESTRAS

DILSPE

HBsAb

DILSPE

SAB.CENTR

2012-07 **LOT** C5T7/6 2°C min 4°C max

CONJUGADO

CONJ

HBsAb

CONJ

SAB.CENTR

2012-07 **LOT** C5T7/6 2°C min 4°C max

TAMPÓN DE LAVADO CONCENTRADO

WASHBUF 20X

Dia.Pro Diagnostic Bioprobes srl

WASHBUF 20X

ALV.SS

2013-03 **LOT** 0311 2°C min 4°C max

ÁCIDO SULFÚRICO

H₂SO₄ O 3 M

Dia. Pro Diagnostic Bioprobes srl

H₂SO₄ 0.3M

ALV.SS

2013-03 **LOT** 0311/2 XI 8.28/28 5.72/30

HBs Ab, Producto de DIA.PRO Diagnostic Bioprobes Srl

Claudia Etcheves
 BIOARS S.A.
 BIOQ CLAUDIA ETCHEVES
 DIRECTOR TÉCNICO

4381

ORIGINAL



HBsAb

Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la determinación cualitativa/cuantitativa de anticuerpos frente al Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B en plasma y suero humanos

Uso exclusivo para diagnóstico "in vitro"



DIA.PRO
Diagnostic Bioprobes Srl
Via Carducci n° 27
20099 Sesto San Giovanni
(Milán) - Italia
Teléfono +39 02 27007161
Fax +39 02 26007726
e-mail: info@diapro.it

REF SAB.CE
96 pruebas

Claudia Elio Alves
BIOARS S.A.
BIOO CLAUDIA ELIO ALVES
DIRECTOR TÉCNICO

[Handwritten marks]



HBs Ab

A. OBJETIVO DEL EQUIPO.

Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la determinación cualitativa/cuantitativa de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B, en plasma y suero humanos

Usó exclusivo para diagnóstico "in vitro".

B. INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infección por el virus de la Hepatitis B como:

"La Hepatitis B es una de las enfermedades más importantes que aquejan a la humanidad y constituye un problema de salud pública global. El término hepatitis significa inflamación del hígado, y la causa más común es la infección por uno de los cinco virus, denominados A, B, C, D y E. Estos virus pueden causar una enfermedad aguda cuyos síntomas persisten por varios semanas, se caracterizan por el color amarillo de la piel y los ojos (ictericia); orina oscura; fatiga extrema; náuseas, vómitos y dolor abdominal. La recuperación puede tardar de varios meses a un año. Los virus de la Hepatitis son causantes de infecciones crónicas en las que el paciente nunca se libera del virus e incluso, años más tarde, desarrolla cirrosis hepática o cáncer de hígado.

El tipo más serio de hepatitis viral es la causada por el HBV, siendo el único tipo, de los que provocan infección crónica, para el cual existe una vacuna disponible. El virus de la Hepatitis B se transmite por contacto con sangre o fluidos corporales de personas infectadas, de la misma forma que el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), agente causal del SIDA. Sin embargo, el HBV es entre 50 y 100 veces más infeccioso que el HIV. Las principales vías de transmisión del HBV son: (a) vía perinatal (transmisión de madre a hijo durante el parto), (b) de niño a niño, (c) mediante inyecciones y transfusiones inseguras (d) por contacto sexual.

A nivel mundial, la mayor parte de las infecciones ocurre de madre infectada a hijo, de niño a niño en hogares infantiles y por la reutilización de agujas y jeringuillas sin previa esterilización. En muchos países desarrollados (Europa Occidental y Norteamérica), el patrón de transmisión es diferente. En estos casos, la transmisión de madre a hijo y de niño a niño representaban cerca de un tercio de las infecciones crónicas antes de que se implementara el programa de vacunación infantil. Sin embargo, la mayoría de las infecciones en estos países se adquiere por la actividad sexual durante la adolescencia, y por el consumo de drogas inyectables. Por otra parte, el virus de la Hepatitis B constituye el principal riesgo en el trabajo, dentro del colectivo de los profesionales de la salud, motivo por el cual se ha aplicado la vacunación para la protección de los mismos.

El virus de la Hepatitis B no se propaga por la comida o agua contaminadas, ni por contactos casuales en el ámbito laboral. En zonas del Este y Centro de Europa se han reportado tasas elevadas de infección crónica por HBV. En el Asia Central y en regiones de la India, aproximadamente el 5% de la población está infectada de forma crónica, mientras que en Europa Occidental y Norteamérica, los índices son menores del 1%. Los niños infectados con HBV, constituyen el grupo más susceptible a la infección crónica. Aproximadamente el 90% de los niños infectados durante el primer año de vida y entre el 30 y el 50% de los niños infectados entre 1 y 4 años, desarrollan este tipo de infección. La mortalidad por cáncer de hígado o cirrosis asociados al HBV es cerca del 25%, entre las personas que han presentado infección crónica en la niñez. En determinado grupo de pacientes, la Hepatitis B crónica es tratada con interferón, lamivudina, etc., lo cual puede ayudar

en ocasiones. En algunos casos de cirrosis se han realizado trasplantes de hígado, pero el resultado ha sido variable. La prevención de esta enfermedad a través de la vacunación, constituye la mejor opción. La vacuna contra la Hepatitis B tiene índices de seguridad y eficacia demostrados. A partir de 1982, han sido administradas mundialmente, alrededor de un billón de dosis. Se aplica por vía intramuscular en series de tres dosis. Los estudios realizados demuestran un 95% de eficacia en la prevención de la infección crónica en niños y adultos sin infección previa. En muchos países donde el índice de infección crónica en niños oscila entre 8% y 15%, se ha observado una reducción a menos del 1% en grupos de niños inmunizados. Desde 1991, la OMS ha hecho un llamado para la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en todos los programas nacionales de vacunación."

El antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) es el elemento principal de la envoltura viral. Está compuesto fundamentalmente por el determinante común de tipo "a" y los específicos "d" e "y" específicos de serotipo.

Después de la infección se produce una respuesta inmunológica potente, primero contra los determinantes antigénicos específicos y después contra el determinante común "a". Los anticuerpos anti "a" son considerados los más eficaces en la neutralización del virus, contribuyen a la protección del paciente de otras infecciones y lo guían a la convalescencia.

La detección del HBsAb es importante para el seguimiento de los pacientes infectados por HBV y para el monitoreo de los receptores de vacunas elaboradas con el antígeno natural o sintético.

C. PRINCIPIOS DEL ENSAYO

Los pocillos de la placa están recubiertos con una preparación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, altamente purificado, que durante una primera incubación con la muestra, captura de forma específica anticuerpos anti HBsAg en la fase sólida. A continuación, previo lavado, se adiciona un HBsAg conjugado con Peroxidasa (HRP), el cual se combina de forma específica a un segundo sitio de unión disponible en estos anticuerpos. Después de la adición del sustrato cromogénico y producto de la combinación del mismo con la enzima conjugada, se genera una señal coloreada proporcional a la presencia de anticuerpos al HBsAg en la muestra y puede detectarse mediante el lector ELISA. La cantidad de anticuerpos debe ser cuantificada utilizando una curva estándar calibrada, contra la referencia preparada por la O.M.S.

Las muestras son pretratadas en los pocillos con un diluyente de muestras capaz de bloquear la interferencia presente en individuos vacunados.

D. COMPONENTES.

Cada equipo contiene reactivos suficientes para realizar 96 pruebas

1. Microplaca: MICROPLATE

8x12 pocillos recubiertos con HBsAg humano correspondiente a los subtipos "ad" y "ay", inactivado por calor y purificado, en bolsas selladas con desecante. Se deben poner las placas a temperatura ambiente antes de abrirlas, sellar las tiras sobrantes en la bolsa con el desecante y almacenar a 4°C

2. Curva de Calibración: CAL N° ..

5x20 ml/vial. Listo para el uso y curva con código estándar de color, elaborada a partir de plasma positivo a HBsAb, titulada según estándar de O.M.S. para anti-HBsAg (1ª preparación de referencia 1977, lote 17-2-77), con rangos. CAL1 = 0 mIU/ml // CAL2 = 10 mIU/ml // CAL3 = 50 mIU/ml // CAL4 = 100 mIU/ml // CAL 5 = 250 mIU/ml.

Claudia Etccheves
BIOARS S.A.
BIOQ CLAUDIA ETCHEVES
DIRECTOR TECNICO



Contiene proteínas sericas, BSA 5%, tampón fosfato 10 mM pH 7.4 +/- 0.1, así como azida sódica 0.09% y Kathon GC 0.1% como conservantes. Los estándar son de color azul.

3. Tampón de Lavado Concentrado: WASHBUF 20X

1x60ml/botella Solución concentrada 20x.
Una vez diluida, la solución de lavado contiene tampón fosfato 10 mM a pH 7.0 +/- 0.2, Tween 20 al 0.05% y Kathon GC al 1%.

4. Conjugado: CONJ

1x15ml/vial. Solución lista para el uso. Codificado con el color rojo. Contiene HBsAg humano correspondiente a los subtipos "ad" y "ay", el cual ha sido inactivado por calor, purificado y marcado con HRP; BSA 5%; tampón Tris 10 mM pH 6.8 +/- 0.1; además de sulfato de gentamicina 0.3 mg/ml y Kathon GC 0.1% como conservantes.

5. Cromógeno/Substrato: SUBS TMB

1x16ml/vial. Contiene una solución tamponada citrato-fosfato 50 mM pH 3.5-3.8, dimetilsulfoxido 4%, tetra-metil-benzidina (TMB) 0.03% y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) 0.02%
Nota: Evitar la exposición a la luz, ya que la sustancia es fotosensible.

6. Acido Sulfúrico: H₂SO₄ 0.3 M

1x15ml/vial. Contiene solución de H₂SO₄ 0.3M
Atención: Irritante (Xi R36/38; S2/26/30)

7. Diluyente de muestras: DILSPE

1x8ml. Contiene una solución tamponada Tris 10 mM pH 7.4 +/- 0.1, se recomienda en el seguimiento de vacunaciones. Contiene azida sódica 0.09% como preservativo

8. Suero Control: CONTROL ml

1 vial. Liofilizado.
Contiene proteínas del suero bovino fetal, anticuerpos humanos anti-HBsAg a una concentración aproximada de 50 ±10% mIU/ml (O.M.S.), además de sulfato de gentamicina 0.3 mg/ml y Kathon GC 0.1% como conservantes.

9. Sellador adhesivo, n°2

10. Manual de instrucciones, n°1

E. MATERIALES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS.

1. Micropipetas calibradas (100µl y 50µl) y puntas plásticas desechables.
2. Agua de calidad EIA (bidestilada o desionizada, tratada con carbón para remover químicos oxidantes usados como desinfectantes).
3. Timer con un rango de 60 minutos como mínimo.
4. Papel absorbente.
5. Incubador termostático de microplacas ELISA, calibrado (en seco o húmedo) fijo a 37°C (tolerancia +/- 1°C).
6. Lector calibrado de microplacas de ELISA con filtros de 450nm (lectura) y posibilidad de 620-630 nm.
7. Lavador calibrado de microplacas ELISA.
8. Vortex o similar.

F. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

1. El equipo debe ser usado por personal técnico adecuadamente entrenado, bajo la supervisión de un doctor responsable del laboratorio
2. Todas las personas encargadas de la realización de las pruebas deben llevar las ropas protectoras adecuadas de laboratorio, guantes y gafas. Evitar el uso de objetos cortantes (cuchillas) o punzantes (agujas). El personal debe ser adiestrado en procedimientos de bioseguridad, según ha sido recomendado por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos, y publicado por

el Instituto Nacional de Salud: "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories", ed. 1984

3. Todo el personal involucrado en el manejo de muestras debe estar vacunado contra HBV y HAV, para lo cual existen vacunas disponibles, seguras y eficaces.
4. Se debe controlar el ambiente del laboratorio para evitar la contaminación de los componentes con polvo o agentes microbianos cuando se abran los equipos, así como durante la realización del ensayo. Evitar la exposición del sustrato a la luz y las vibraciones de la mesa de trabajo durante el ensayo.
5. Conservar el equipo a temperaturas entre 2-8 °C, en un refrigerador con temperatura regulada o en cámara fría.
6. No intercambiar reactivos de diferentes lotes ni tampoco de diferentes equipos.
7. Comprobar que los reactivos no contienen precipitados ni agregados en el momento del uso. De darse el caso, informar al responsable para realizar el procedimiento pertinente.
8. Evitar contaminación cruzada entre muestras de suero/plasma usando puntas desechables y cambiándolas después de cada uso.
9. Evitar contaminación cruzada entre los reactivos del equipo usando puntas desechables y cambiándolas después de cada uso.
10. No usar el producto después de la fecha de caducidad indicada en el equipo e internamente en los reactivos.
11. Tratar todas las muestras como potencialmente infecciosas. Las muestras de suero humano deben ser manipuladas al nivel 2 de bioseguridad, según ha sido recomendado por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, Estados Unidos y publicado por el Instituto Nacional de Salud. "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories", ed. 1984
12. Se recomienda el uso de material plástico desechable para la preparación de las soluciones de lavado y para la transferencia de los reactivos a los diferentes equipos automatizados a fin de evitar contaminaciones.
13. Los desechos producidos durante el uso del equipo deben de ser eliminados según lo establecido por las directivas nacionales y las leyes relacionadas con el tratamiento de los residuos químicos y biológicos de laboratorio. En particular, los desechos líquidos provenientes del proceso de lavado deben ser tratados como potencialmente infecciosos y deben ser inactivados. Se recomienda la inactivación con lejía al 10% de 16 a 18 horas o el uso de la autoclave a 121°C por 20 minutos.
14. En caso de derrame accidental de algún producto, se debe utilizar papel absorbente embebido en lejía y posteriormente en agua. El papel debe eliminarse en contenedores designados para este fin en hospitales y laboratorios.
15. El ácido sulfúrico es irritante. En caso de derrame, se debe lavar la superficie con abundante agua.
16. Otros materiales de desecho generados durante la utilización del equipo (por ejemplo: puntas usadas en la manipulación de las muestras y controles, microplacas usadas) deben ser manipuladas como fuentes potenciales de infección de acuerdo a las directivas nacionales y leyes para el tratamiento de residuos de laboratorio.

G. MUESTRA: PREPARACIÓN Y RECOMENDACIONES.

1. Extraer la sangre asépticamente por punción venosa y preparar el suero o plasma según las técnicas estándar de los laboratorios de análisis clínico. No se ha detectado que el tratamiento con citrato, EDTA o heparina afecte las muestras.
2. Las muestras deben estar identificadas claramente mediante código de barras o nombres, a fin de evitar errores en los resultados. Cuando el equipo se emplea para el pesquísaje en unidades de sangre, se recomienda el uso del código de barras.

Claudia Echeverez
BIOARS S.A.
BIO CLAUDIA ECHEVEZ
DIRECTOR TÉCNICO



- 3. Las muestras hemolizadas (color rojo) o hiperlipémicas (aspecto lechoso) deben ser descartadas para evitar falsos resultados, al igual que aquellas donde se observe la presencia de precipitados, restos de fibrina o filamentos microbianos
- 4. Suero y plasma pueden conservarse hasta 5 días, a partir del momento de la extracción, a una temperatura entre 2 y 8°C. Para períodos de conservación más largos, las muestras deben almacenarse a -20°C, evitando después descongelar cada muestra más de una vez.
- 5. Si hay presencia de agregados, la muestra se puede aclarar mediante centrifugación a 2000 rpm durante 20 minutos o por filtración con un filtro de 0,2-0,8 micras
- 6. Aquellas muestras cuya concentración de anticuerpos se espera sea mayor de 250 mIU/ml deben diluirse previamente a 1:10 o 1:100 con el Calibrador 0 mIU/ml. Las diluciones deben hacerse en tubos limpios desechables añadiendo 50 µl de muestra y 450 µl de Cal 0 (1:10). Mezclar después con ayuda del vórtex

transferirse el reactivo, usar contenedores de plástico, estériles y desechables, siempre que sea posible.

8. Ácido Sulfúrico:

Listo para el uso. Mezclar bien con un vórtex antes de usar. Atención: Irritante (XI R36/38, S2/26/30)

Leyenda:

R 36/38 = Irritante a los ojos y la piel

S2/26/30 = En caso de contacto con los ojos, enjuagar inmediatamente con agua abundante y consultar un médico

I. INSTRUMENTOS Y EQUIPAMIENTO UTILIZADOS EN COMBINACIÓN CON EL EQUIPO.

- 1. Las micropipetas deben ser calibradas para dispensar correctamente el volumen requerido en el ensayo y sometidas a una descontaminación periódica de las partes que pudieran entrar accidentalmente en contacto con la muestra (etanol 70%, lejía 10%, de calidad de los desinfectantes hospitalarios). Deben además, ser regularmente revisadas para mantener una precisión del 1% y una confiabilidad de +/- 2%.
- 2. La incubadora de ELISA debe ser ajustada a 37°C (+/- 0.5°C) y controlada periódicamente para mantener la temperatura correcta. Pueden emplearse incubadoras secas o baños de agua siempre que estén validados para la incubación de pruebas de ELISA
- 3. El lavador de ELISA es extremadamente importante para la realización del ensayo. Antes de emplearse en los ensayos de rutina del laboratorio, debe ser cuidadosamente optimizado y validado usando los controles y paneles de referencia pertinentes. Para asegurar que el ensayo se realiza conforme lo esperado, normalmente basta con 4-5 ciclos de lavado (aspiración + dispensado de 350µl/pocillo de solución de lavado = 1 ciclo). Se recomienda un tiempo entre ciclos de 20-30 segundos. Para establecer correctamente el número de lavados se recomienda efectuar el ensayo con los controles del equipo, el calibrador así como sueros positivos y negativos de referencia tratando de ajustarlos a los valores indicados en las secciones "Control interno de calidad" y "Procedimiento del ensayo". La calibración periódica del volumen a dispensar (descontaminación y lavado de las agujas) debe hacerse según las instrucciones del fabricante.
- 4. Los tiempos de incubación deben tener un margen de +/-5%
- 5. El lector de microplacas ELISA debe estar provisto de un filtro de lectura de 450nm y, si es posible, de un segundo filtro (620-630nm) para reducir interferencias en la lectura. El procedimiento estándar debe contemplar, a) Ancho de banda <= 10 b) Rango de absorbancia de 0 a >=2.0, c) Linealidad >=2.0, reproducibilidad >=1%. El blanco se prueba en el pocillo indicado en la sección "Procedimiento del ensayo". El sistema óptico del lector debe ser calibrado periódicamente para garantizar la correcta medición de la densidad óptica, según las normas del fabricante
- 6. En caso de usar un sistema automatizado de ELISA, los pasos críticos (dispensado, incubación, lavado, lectura, agitación y procesamiento de datos) deben ser cuidadosamente fijados, calibrados, controlados y periódicamente ajustados, para garantizar los valores indicados en las secciones "Control interno de calidad" y "Procedimiento del ensayo" El protocolo del ensayo debe ser instalado en el sistema operativo de la unidad y validado tanto para el lavador como para el lector. Por otro lado, la parte del sistema que maneja los líquidos (dispensado y lavado) debe ser validada y fijada correctamente. Debe prestarse particular atención a evitar el arrastre por las agujas de dispensación y las de lavado, a fin de minimizar la posibilidad de ocurrencia de falsos positivos por contaminación de los pocillos adyacentes por muestras fuertemente reactivas. Se recomienda el uso de sistemas automatizados para el pesquiasaje en unidades de sangre y

H. PREPARACIÓN DE LOS COMPONENTES Y PRECAUCIONES.

1. Microplacas:

Dejar la microplaca a temperatura ambiente (aprox. 1 hora) antes de abrir el envase. Compruebe que el desecante no esté de un color verde, lo que indicaría un defecto de conservación. De ser así, debe solicitar el servicio de Dia.Pro: atención al cliente.

Las tiras de pocillos no utilizadas, deben guardarse herméticamente cerradas en la bolsa de aluminio con el desecante a 2-8°C. Una vez abierto el envase, las tiras sobrantes, se mantienen estables hasta que el indicador de humedad dentro de la bolsa del desecante cambie de amarillo a verde.

2. Curva de Calibración.

Listo para el uso. Mezclar bien con la ayuda de un vórtex, antes de usar.

3. Suero Control:

Añadir al polvo liofilizado el volumen de agua de calidad ELISA indicado en la etiqueta. Dejar disolver totalmente y mezclar suavemente en el vórtex.

Nota: Una vez reconstituida, la solución no es estable. Se recomienda mantenerla congelada en alícuotas a -20°C.

4. Solución de Lavado Concentrada:

Todo el contenido de la solución concentrada 20x debe diluirse con agua bidestilada y mezclarse suavemente antes de usarse. Durante la preparación evitar la formación de espuma y burbujas, lo que podría influir en la eficiencia de los ciclos de lavado.

Nota: Una vez diluida, la solución es estable por una semana a temperaturas entre +2 y 8°C

5. Conjugado.

Listo para el uso. Mezclar bien con un vórtex antes de usar. Evitar posible contaminación del líquido con oxidantes químicos, polvo o microbios. En caso de que deba transferirse el reactivo, usar contenedores de plástico, estériles y desechables, siempre que sea posible

6. Diluyente de muestras :

Solución lista para el uso. Mezclar bien con un vórtex antes de usar.

7. Cromógeno/ Substrato:

Listo para el uso. Mezclar bien con un vórtex antes de usar. Evitar posible contaminación del líquido con oxidantes químicos, polvo o microbios. Evitar la exposición a la luz, agentes oxidantes y superficies metálicas. En caso de que deba

Claudia Echeverez

BIOARS S.A.
BIOQ CLAUDIA ECHEVEREZ
DIRECTOR TECNICO

4381



cuando la cantidad de muestras supera las 20-30 unidades por ensayo

- 7 El servicio de atención al cliente en Dia.Pro, ofrece apoyo al usuario para calibrar, ajustar e instalar los equipos a usar en combinación con el equipo, con el propósito de asegurar el cumplimiento de los requerimientos descritos.

L. OPERACIONES Y CONTROLES PREVIOS AL ENSAYO.

1. Compruebe la fecha de caducidad indicada en la parte externa del equipo (envase primario). No usar si ha caducado.
2. Compruebe que los componentes líquidos no están contaminados con partículas o agregados visibles. Asegúrese de que el cromógeno (TMB) es incoloro o azul pálido, aspirando un pequeño volumen de este con una pipeta estéril de plástico. Compruebe que no han ocurrido rupturas ni derrames de líquido dentro de la caja (envase primario) durante el transporte. Asegurarse de que la bolsa de aluminio que contiene la microplaca no esté rota o dañada
3. Diluir totalmente la solución de lavado concentrada 20X, como se ha descrito anteriormente
4. Disolver el Suero Control como se ha descrito anteriormente.
5. Dejar los componentes restantes alcanzar la temperatura ambiente (aprox. 1 hora), mezclar después suavemente en el vórtex todos los reactivos líquidos.
6. Ajustar la incubadora de ELISA a 37°C y cebar el lavador de ELISA utilizando la solución de lavado, según las instrucciones del fabricante. Fijar el número de ciclos de lavado de acuerdo a los parámetros de validación del instrumento para usar con el equipo.
7. Comprobar que el lector de ELISA esté conectado al menos 20 minutos antes de realizar la lectura
8. En caso de trabajar automáticamente, conectar el equipo y comprobar que los protocolos estén correctamente programados.
9. Comprobar que las micropipetas estén fijadas en el volumen requerido.
10. Asegurarse de que el equipamiento a usar esté en perfecto estado, disponible y listo para el uso

En caso de surgir algún problema, se debe detener el ensayo y avisar al responsable.

M. PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO.

El ensayo debe realizarse según las instrucciones que siguen a continuación, es importante mantener en todas las muestras el mismo tiempo de incubación

Pueden realizarse dos procedimientos acorde a los requerimientos del clínico.

M.1 Análisis Cuantitativo

1. Poner el número necesario de tiras en el soporte plástico. Dejar los pocillos A1 y B1 vacíos para el blanco. Almacenar las tiras restantes en la bolsa con el desecante a temperaturas entre 2 y 8°C. Dispensar 50µl de Diluyente de Muestras en todos los pocillos, con excepción de A1 y B1

Nota importante: Este reactivo se adiciona antes de la distribución de las muestras y controles en los pocillos con el fin de bloquear cualquier elemento presente en el suero de personas vacunadas, lo cual pudiera enmascarar los anticuerpos

2. Dispensar 100µl de los Calibradores, 100µl del Suero Control por duplicado y después 100µl de las muestras. El Suero Control se emplea para verificar que el sistema analítico funciona como es debido. Comprobar que el Suero Control, los Calibradores y las muestras han sido añadidos adecuadamente.

Incubar la microplaca durante 60 minutos a +37°C.

Nota importante: Las tiras se deben sellar con el adhesivo suministrado solo cuando se hace la prueba manualmente. No sellar cuando se emplean equipos automatizados de ELISA

3. Lavar los pocillos según lo descrito previamente (sección I.3).
4. Dispensar 100µl de Conjugado en todos los pocillos, excepto A1 y B1, controlar que los reactivos han sido correctamente añadidos. Incubar la microplaca durante 60 minutos a +37°C.

Nota importante.

- 1) *Tener cuidado de no tocar la pared interna del pocillo con la punta de la pipeta al dispensar el conjugado. Podría producirse contaminación.*
- 2) *Mezclar el Conjugado con ayuda del vórtex antes de usar.*

5. Lavar los pocillos según lo descrito previamente.
6. Dispensar 100µl de TMB/H₂O₂ en todos los pocillos, incluidos los del blanco. Controlar que los reactivos han sido correctamente añadidos. Incubar la microplaca durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Nota importante: No exponer directamente a fuerte iluminación, de lo contrario se generan interferencias

7. Dispensar 100µl de ácido sulfúrico en todos los pocillos para detener la reacción enzimática, usar la misma secuencia que en el paso 6. Medir la intensidad del color con el lector, utilizando un filtro de 450 nm (lectura) y, si es posible, otro de 620-630 nm (substracción del fondo), calibrando el instrumento con los pocillos A1 y B1 (blanco).

M.2 Análisis Cualitativo

1. Poner el número necesario de tiras en el soporte plástico. Dejar el pocillo A1 vacío para el blanco. Almacenar las tiras restantes en la bolsa con el desecante a temperaturas entre 2 y 8°C

2. Dispensar 50µl de Diluyente de Muestras en todos los pocillos con excepción de A1. Dispensar 100µl del Calibrador 0 mIU/ml por duplicado, 100µl del Calibrador 10 mIU/ml por duplicado, 100µl del Calibrador 250 mIU/ml, añadir después 100µl de cada muestra. Comprobar que los Calibradores y las muestras han sido añadidos adecuadamente. Incube la microplaca durante 60 minutos a +37°C.

3. Lavar los pocillos según lo descrito previamente (sección I.3).
4. Dispensar 100µl de Conjugado en todos los pocillos, excepto A1, controlar que los reactivos han sido correctamente añadidos. Incubar la microplaca durante 60 minutos a +37°C

Nota importante:

- 3) *Tener cuidado de no tocar la pared interna del pocillo con la punta de la pipeta al dispensar el conjugado. Podría producirse contaminación.*
- 4) *Mezclar el Conjugado con ayuda del vórtex antes de usar.*

5. Lavar los pocillos según lo descrito previamente
6. Dispensar 100µl de TMB/H₂O₂ en todos los pocillos, incluido el del blanco. Controlar que los reactivos han sido correctamente añadidos. Incubar la microplaca durante 20 minutos a temperatura ambiente.

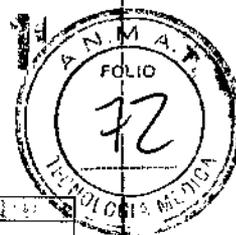
Nota importante: No exponer directamente a fuerte iluminación, de lo contrario se generan interferencias.

7. Dispensar 100µl de ácido sulfúrico en todos los pocillos para detener la reacción enzimática, usar la misma secuencia que en el paso 6. Medir la intensidad del color con el lector, utilizando un filtro de 450 nm (lectura) y, si es posible, otro de 620-630 nm (substracción del fondo), calibrando el instrumento con el pocillo A1 (blanco).

Handwritten signature

BIOARS S.A.
BIOQ. CLAUDIA ETCHEVEZ
DIRECTOR TECNICO

Handwritten marks



Notas generales importantes:

- 1 Si no se puede utilizar el segundo filtro, asegurarse de que no hay impresiones digitales en el fondo de los pocillos antes de leer a 450nm. Podrían generarse falsos positivos en la lectura.
- 2 La lectura debe hacerse inmediatamente después de añadir la solución de parada y, en cualquier caso, nunca transcurridos 20 minutos después de su adición. Se podría producir auto oxidación del cromógeno causando un elevado fondo

N. ESQUEMA DEL ENSAYO (procedimiento estándar).

Diluyente de Muestras	50 µl
Calibradores	100 µl
Suero Control	100 µl
Muestras	100 µl
1ª incubación	60 min
Temperatura	+37°C
Lavado	4-5 ciclos
Conjugado	100 µl
2ª incubación	60 min
Temperatura	+37°C
Lavado	4-5 ciclos
Mezcla TMB/H2O2	100 µl
3ª incubación	20 min
Temperatura	t.a.º
Acido Sulfúrico	100 µl
Lectura D.O.	450nm & 620nm

La temperatura ambiente

A continuación se describe un ejemplo del esquema de dispensado en el análisis cuantitativo:

Microplaca

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	BL	CAL4	M3									
B	BL	CAL4	M4									
C	CAL1	CAL5	M5									
D	CAL1	CAL5	M6									
E	CAL2	SC	M7									
F	CAL2	SC	M8									
G	CAL3	M1	M9									
H	CAL3	M2	M10									

Leyenda: BL = Blanco // CAL = Calibradores // SC = Suero Control // M = Muestra

A continuación se describe un ejemplo del esquema de dispensado en el análisis cualitativo:

Microplaca

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	BL	M3	M11									
B	CAL1	M4	M12									
C	CAL1	M5	M13									
D	CAL2	M6	M14									
E	CAL2	M7	M15									
F	CAL5	M8	M16									
G	M1	M9	M17									
H	M2	M10	M18									

Leyenda: BL = Blanco // CAL = Calibradores // M = Muestra

O. CONTROL DE CALIDAD INTERNO.

Se realiza un grupo de pruebas con los controles cada vez que se usa el equipo para verificar si el procedimiento durante el ensayo se ha realizado correctamente. Asegurar el cumplimiento de los siguientes parámetros:

Parámetro	Exigencia
Pocillo Blanco	< 0.100 DO450nm
Calibrador 0 O.M.S. mIU/ml	< 0.200 DO450nm después de leer el blanco
Calibrador 10 O.M.S. mIU/ml	DO450nm mayor que la DO450nm del Calibrador 0 mIU/ml + 0.100
Calibrador 250 O.M.S. mIU/ml	> 1.500 DO450nm
Suero Control	DO450nm = DO450nm CAL 50 mIU/ml +/-10%
Coefficiente de variación	< 30% para el Calibrador 0 mIU/ml

Si los resultados del ensayo coinciden con lo establecido anteriormente, pase a la siguiente sección. En caso contrario, no siga adelante y compruebe:

Problema	Compruebe que:
Pocillo blanco > 0.100 DO450nm	la solución cromógeno/substrato no se ha contaminado durante el ensayo
Calibrador 0 mIU/ml > 0.200 Coefficiente de variación > 30%	<ol style="list-style-type: none"> 1. el proceso de lavado y los parámetros del lavador estén validados según los estudios previos de calificación 2. se ha usado la solución de lavado apropiada y que el lavador ha sido cebado con la misma antes del uso 3. no se han cometido errores en el procedimiento durante el dispensado del estándar 4. no ha existido contaminación del Cal 0 o de sus pocillos debido a muestras positivas derramadas, o al conjugado 5. las micropipetas no se han contaminado con muestras positivas o con el conjugado 6. las agujas del lavador no estén parcial o totalmente obstruidas
Calibrador 10 mIU/ml DO450nm < Cal 0 + 0.100	<ol style="list-style-type: none"> 1. el procedimiento ha sido realizado correctamente 2. no ha habido errores durante su distribución (dispensar el calibrador equivocado) 3. el proceso de lavado y los parámetros del lavador estén validados según los estudios previos de calificación 4. no ha ocurrido contaminación externa del calibrador.
Calibrador 250 mIU/ml < 1.500 DO450nm	<ol style="list-style-type: none"> 1. el procedimiento ha sido realizado correctamente 2. no ha habido errores durante su distribución 3. el proceso de lavado y los parámetros del lavador estén validados según los estudios previos de calificación. 4. no ha ocurrido contaminación externa del calibrador.
Suero Control Valor distinto al esperado	<ol style="list-style-type: none"> 1. el procedimiento ha sido realizado correctamente 2. no ha habido errores durante su distribución (dispensar una muestra equivocada). 3. el proceso de lavado y los parámetros del lavador son correctos. 4. no ha ocurrido contaminación externa de los controles. 5. el Suero Control ha sido disuelto con el volumen correcto indicado en la etiqueta <p>Si se indica un error, el ensayo debe repetirse tras eliminar la causa del mismo. En caso de no encontrar un error, procedase como sigue:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) si se obtiene un valor hasta +/-20%, la precisión global del laboratorio podría no permitir alcanzar +/-10% del valor esperado. Comunicar el problema al responsable para aceptar o rechazar este resultado. b) si se obtiene un valor superior a +/-20% en este caso el test es inválido y hay que avisar al servicio de atención al cliente de DiaPro

BICANS S.A.
 BIOQ CLAUDIA ETCHEVEZ
 DIRECTOR TECNICO



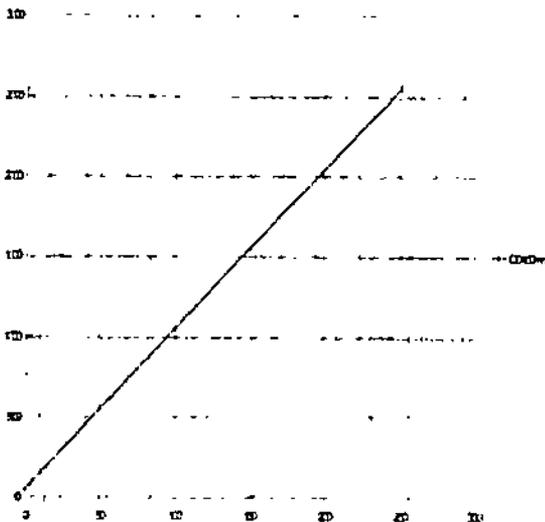
P. RESULTADOS.

P.1 Método cuantitativo.

Si el ensayo resulta válido, usar para el método cuantitativo un programa de ajuste de curva para diseñar la curva de calibración con los valores obtenidos en la lectura a 450nm (se sugiere interpolar 4 parámetros). Después calcular sobre la curva de calibración la concentración de anticuerpos anti-HBsAg presentes en la muestra.

A continuación, un ejemplo de curva de calibración:

Ejemplo de curva de calibración:



Nota importante:

No usar la curva anterior para formular los cálculos.

P.2 Método cualitativo.

En el método cualitativo, calcular los valores medios de DO450nm para los Calibradores 0 y 10 mIU/ml, después comprobar que el ensayo es válido.

A continuación, un ejemplo de los cálculos a realizar:

Los siguientes datos no deben usarse en lugar de los valores reales obtenidos en el laboratorio

Calibrador 0 mIU/ml: 0.020 - 0.024 DO450nm
 Valor medio: 0.022 DO450nm
 Menor de 0.200 - Válido

Calibrador 10 mIU/ml: 0.250 - 0.270 DO450nm
 Valor medio: 0.260 DO450nm
 Mayor de 0.100 - Válido

Calibrador 250 mIU/ml: 2.845 DO450nm
 Mayor de 1.500 - Válido

Q. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

Las muestras con una concentración menor de 10 O.M.S. mIU/ml se consideran negativas a anti-HBsAg en la mayoría de la literatura médica internacional.

Las muestras con una concentración mayor de 10 O.M.S. mIU/ml se consideran positivas a anti-HBsAg.

En el seguimiento de receptores de vacunas, sin embargo, se aceptan por la literatura médica valores de 20 O.M.S. mIU/ml como la concentración mínima a la que un paciente es considerado clínicamente protegido contra la infección por HBV.

Notas importantes:

1. La interpretación de los resultados debe hacerse bajo la vigilancia del responsable del laboratorio para reducir el riesgo de errores de juicio y de interpretación.
2. Cuando se transmiten los resultados de la prueba, del laboratorio a otras instalaciones, debe ponerse mucha atención para evitar el traslado de datos erróneos.
3. El diagnóstico de infección con un virus de la hepatitis debe ser evaluado y comunicado al paciente por un médico calificado.

R. FUNCIONAMIENTO.

La evaluación del funcionamiento ha sido realizada según lo reportado en las Especificaciones Técnicas Comunes (ETC) (art. 5, Capítulo 3 de las Directivas IVD 98/79/EC).

1. LÍMITE DE DETECCIÓN.

El límite de detección del ensayo ha sido calculado por medio de una preparación estándar de referencia para HBsAg suministrada por CLB respaldado por O.M.S. (1ª preparación de referencia 1977, lote 17-2-77). Como diluyente se empleó suero negativo a HBV, según lo recomendado por el fabricante

La siguiente tabla muestra los resultados del Control de Calidad:

O.M.S. mIU/ml	SAB.CE Lote # 1002	SAB.CE Lote # 1001	SAB.CE Lote # 1002/2
50	0.933	0.812	0.846
10	0.219	0.192	0.194
5	0.110	0.096	0.104
2.5	0.057	0.058	0.067
Std 0	0.021	0.015	0.023

2. ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICAS.

La evaluación del procedimiento diagnóstico se realizó mediante un ensayo con más de 700 muestras.

2.1 Especificidad Diagnóstica.

Se define como la probabilidad del ensayo de detectar negativos en ausencia del analito específico. Se examinaron más de 500 muestras negativas de origen interno y externo, contra la referencia de una compañía europea. Se obtuvo una especificidad diagnóstica del 98.8%.

También contra esta referencia se analizaron 113 muestras que pudieran provocar interferencia (por ejemplo: otras enfermedades infecciosas, pacientes afectados por hepatitis no virales, pacientes sometidos a diálisis, mujeres embarazadas, hemofílicos, hipérmicos, etc.). La especificidad obtenida fue del 100%.

Se emplearon además plasma sometido a métodos de tratamiento estándar (citrato, EDTA y heparina) y suero humano. No se ha observado falsa reactividad debida a los métodos de tratamiento de muestras

2.2 Sensibilidad Diagnóstica.

Se define como la probabilidad del ensayo de detectar positivos en presencia del analito específico

Se evaluaron 105 pacientes vacunados, la sensibilidad diagnóstica fue del 100%.

Se probaron (interna y externamente) contra la referencia de la compañía europea, muestras de más de 100 pacientes

Handwritten signature
 BIOARS S.A.
 BIOO CLAUDIA ETC. ETC.
 DIRECTOR TÉCNICO

4381



Infectados de manera natural con HBV. La sensibilidad diagnóstica fue del 100%.

3. PRECISIÓN.

Se realizó un estudio con 3 muestras de diferente reactividad anti-HBsAg, examinadas en 16 réplicas, en tres corridas separadas.

Los valores medios obtenidos se reportan a continuación:

SAB.CE: lote # 1202

Calibrador 0 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	0.038	0.038	0.039	0.039
Desviación estándar	0.003	0.004	0.005	0.004
CV %	8.8	9.5	11.8	10.0

Calibrador 10 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	0.250	0.243	0.244	0.246
Desviación estándar	0.020	0.023	0.017	0.020
CV %	8.0	9.3	7.0	8.1

Calibrador 250 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	2.998	3.000	3.259	3.085
Desviación estándar	0.152	0.151	0.158	0.153
CV %	5.1	5.0	4.8	5.0

SAB.CE: lote # 1002

Calibrador 0 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	0.048	0.048	0.050	0.049
Desviación estándar	0.005	0.004	0.006	0.005
CV %	9.4	8.4	11.5	9.8

Calibrador 10 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	0.249	0.252	0.242	0.248
Desviación estándar	0.021	0.020	0.023	0.021
CV %	8.3	7.9	9.6	8.6

Calibrador 250 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	3.544	3.653	3.612	3.603
Desviación estándar	0.153	0.178	0.138	0.156
CV %	4.3	4.8	3.8	4.3

SAB.CE: lote # 1002/2

Calibrador 0 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	0.050	0.051	0.050	0.050
Desviación estándar	0.005	0.006	0.006	0.005
CV %	10.0	10.9	11.9	10.9

Calibrador 10 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	0.226	0.238	0.239	0.234
Desviación estándar	0.015	0.017	0.018	0.016
CV %	6.5	7.0	7.5	7.0

Calibrador 250 mIU/ml (N = 16)

Valores medios	1ª corrida	2ª corrida	3ª corrida	Valor Promedio
DO 450nm	3.526	3.457	3.499	3.494
Desviación estándar	0.137	0.143	0.162	0.147
CV %	3.9	4.1	4.6	4.2

La variabilidad mostrada en las tablas no dió como resultado una clasificación errónea de las muestras.

4. EXACTITUD.

La exactitud del ensayo ha sido comprobada mediante diluciones y pruebas de recuperación. Cualquier "efecto gancho", estimación errónea que pueda presentarse a elevadas dosis del analito, no se manifiesta hasta 10.000 mIU/ml.

S. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO.

La contaminación bacteriana de las muestras o la inactivación por calor pueden modificar los valores de absorbancia con la consiguiente alteración de los niveles del analito. Este ensayo es adecuado solo para el análisis de muestras individuales y no para mezclas.

El diagnóstico de una enfermedad infecciosa no se debe formular en base al resultado de un solo ensayo, sino que es necesario tomar en consideración la historia clínica y la sintomatología del paciente así como otros datos diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Engvall E. et al., J. Immunochimistry, 8, 871-874, 1971.
2. Engvall E. et al., J. Immunol. 109, 129-135, 1971.
3. Remington J.S. and Klein J.O. In "Infectious diseases of the fetus and newborn infant". Sanders, Philadelphia, London, Toronto.
4. Volk W.A. In "Essential of Medical Microbiology". 2ª ed., pp 729, G.B. Lippincott Company, Philadelphia, New York, S. José, Toronto
5. Snyderman D.R. et al., Ann. Int. Med., 83: 838, 1975.
6. Barker L.F., Dodd R.J., Sandler S.G.. In "Viral Hepatitis: Laboratory and Clinical Science" F. Deinhardt, J. Deinhardt eds., M. Dekker Inc., New York, 215-230, 1983.
7. Cossart Y., Brit. Med. Bull., 28: 156, 1972
8. Lender J.J. et al., J. Immunol., 108: 1066, 1971
9. Mushawar I.K. et al., Ann. J. Clin. Pathol., 76: 773, 1981.
10. Howard C.R., Immunol. Today, 5: 185, 1984
11. Aach R.D., Lancet 7874: 190-193, 1974.
12. Jilg W. et al., J. Hepatol. 9: 201-207, 1988
13. P. Crovari et al., Boll. Ist. Sieroter. Milan., 63: 14-18, 1984
14. M. Davidson et al., J. Natl. Cancer Inst., 59: 1451-1467, 1977
15. F. Gyorky et al., J. Natl. Cancer Inst., 59: 1451-1467, 1977
16. S. Hadler et al., N.E.J. Med., 315: 209-214, 1986
17. J.H. Hoofnagle et al., Hepatology, 7: 758-763, 1987
18. C.L. Howard, J. Gen. Virol., 67: 1215-1235
19. W. Jilg et al., J. Hepatol., 6: 201-207, 1988
20. P. Michel et al., Nephrologie, 7: 114-117, 1986
21. W. Szmuness et al., N.E.J. Med., 303: 833-836, 1980
22. P. Tjollals et al., Nature, 317: 489-495, 1985
23. A.J. Zuckermann et al., In "Hepatitis Viruses of Man" Academic Press, London, 1979

Producido por
Dia.Pro. Diagnostic Bioprobes s.r.l.
Via G. Carducci n°27 - Sesto San Giovanni
(INDICACION DE CONSUMIDOR) - Italia

1. Por cualquier información puede consultar el siguiente teléfono: (011) 47713783 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a su disposición.
La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S.A. pone a disposición del Cliente.
0356 Establecimiento Elaborador: Dia Pro Diagnostic Bioprobes S.r.l. Via G. Carducci, n° 27, 20099, Sesto San Giovanni, MI, Italia.
Establecimiento Importador BIOARS S.A. - Oficinas 2537 - 1426 C.A.B.A.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica - Matrícula Nacional N° 7024
Uso Profesional Exclusivo Autorizado por la ANMAT. Certificado N°

[Handwritten Signature]
BIOARS S.A.
BIOD CLAUDIA ETCHÉVES
DIRECTOR TÉCNICO



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:1-47-9680/13-4

Se autoriza a la firma BIOARS S.A a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado HBsAg / ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA/ CUANTITATIVA DE ANTICUERPOS FRENTE AL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBSAG) EN PLASMA Y SUERO HUMANO, en envases POR 96 DETERMINACIONES CONTENIENDO Microplaca (MICROPLATE), Calibradores (CAL1, CAL2, CAL3, CAL4, CAL5, 2ml cada uno), Tampón de lavado conc. (WASH BUF 20X: 60ml), Conjugado (CONJ: 16ml), Cromógeno/Sustrato (SUBS TMB: 16ml), Ácido Sulfúrico (H₂SO₄ 0,3M: 15ml), Diluyente de Muestra (DILSPE: 8ml), Suero Control (CONTROL, liofilizado) y Sellador adhesivo. 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. N° 145/98. Lugar de elaboración: DIA.PRO Diagnostic BioProbes S.r.l., Via G. Carducci. 27-20099- Sesto San Giovanni, Milán (ITALIA). Periodo de vida útil:15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °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°: **008272**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

Buenos Aires, **03 JUN 2015**



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

Firma y sello

