



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

DISPOSICIÓN N° 0 132

BUENOS AIRES, 08 ENE 2015

VISTO el expediente N° 1-47-4611/13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado ABBOTT m2000rt INSTRUMENT/ SISTEMA AUTOMATIZADO DE AMPLIFICACIÓN Y DETECCIÓN EN TÉCNICAS DE PCR A TIEMPO REAL.

Que a fojas 270 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establecen que los productos reúnen 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 N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 1886/14.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 0132

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del producto de diagnóstico para uso in Vitro denominado ABBOTT m2000rt INSTRUMENT/ SISTEMA AUTOMATIZADO DE AMPLIFICACIÓN Y DETECCIÓN EN TÉCNICAS DE PCR A TIEMPO REAL, el que será elaborado por LIFE TECHNOLOGIES HOLDINGS Pte Ltd. BLK 33, MARSILING INDUSTRIAL. Estate Road 3, N° 07-06 (North West SINGAPURE 739256), PARA: ABBOTT MOLECULAR INC. 1300 EAST TOUHY AVENUE. Des Plaines. (IL USA 60018) e importado terminado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. y que la composición se detalla a fojas 33.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 35 a 51, 53 a 69, 71 a 87 y 264 a 269. Desglosándose fojas 71 a 87 y 266 a 267.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

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



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



DISPOSICIÓN N° 0 132

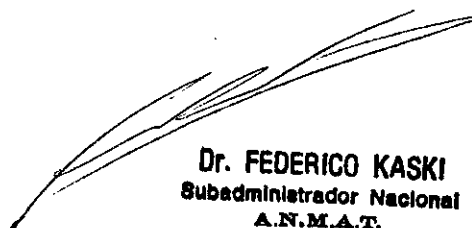
ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

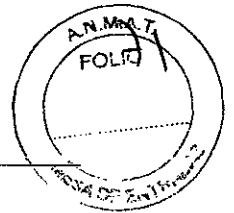
EXPEDIENTE N° 1-47-4611/13-4

DISPOSICIÓN N°:

0 132

 Fd



Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



NOMBRE

Abbott m2000rt Instrument

FINALIDAD DE USO

Sólo para uso diagnóstico in vitro.

Abbott m2000rt Instrument es un sistema automatizado de amplificación y detección que proporciona tecnología de PCR en tiempo real con capacidad de fluorescencia Multiplex de hasta cinco colorantes distintos por reacción

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL SISTEMA

El sistema *m2000rt* mide en tiempo real las etapas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, Polymerase Chain Reaction). La PCR en tiempo real mide la amplificación de la PCR a medida que ocurre, ciclo por ciclo, permitiendo realizar mediciones cuantitativas durante una fase exponencial altamente reproducible de la PCR. En comparación con las técnicas tradicionales, la PCR en tiempo real permite una cuantificación más rápida, precisa y exacta con sólo un mínimo de intervención.

Además, el formato de placa sellada minimiza el riesgo de contaminación y elimina todos los procesamientos posteriores de la PCR.

Funcionalidad definida en el laboratorio

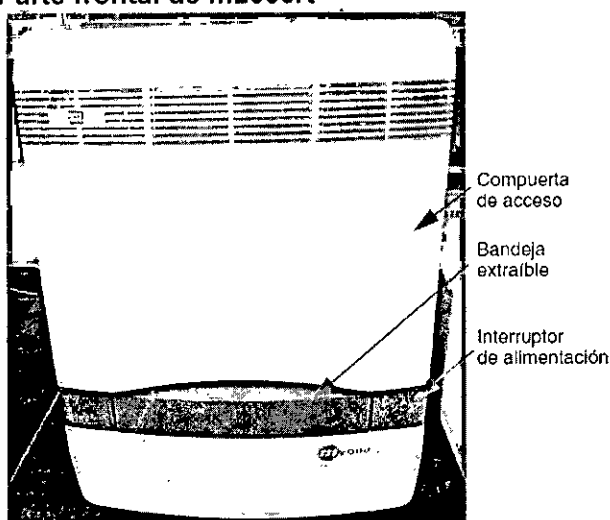
Los instrumentos *m2000sp* y *m2000rt* pueden llevar a cabo aplicaciones definidas en el laboratorio.

El instrumento *m2000sp* puede realizar extracciones de muestras para protocolos de modo abierto. El usuario lleva a cabo las actividades de adición de reactivos y muestras en forma manual.

El instrumento *m2000rt* puede llevar a cabo una lectura de ciclo térmico de la PCR y de PCR en tiempo real para aplicaciones definidas en el laboratorio.

La funcionalidad definida en el laboratorio se aborda en detalle en la *Guía de aplicaciones definidas en el laboratorio del sistema m2000rt*. Comuníquese con el representante de Abbott para obtener más información.

Parte frontal de *m2000rt*



[Handwritten signature]
 JORGE LUIS MARUN
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

[Handwritten signature]
 Dr. Miguel A. Liguori
 Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A
 División Diagnóstico
 Página 6 de 22

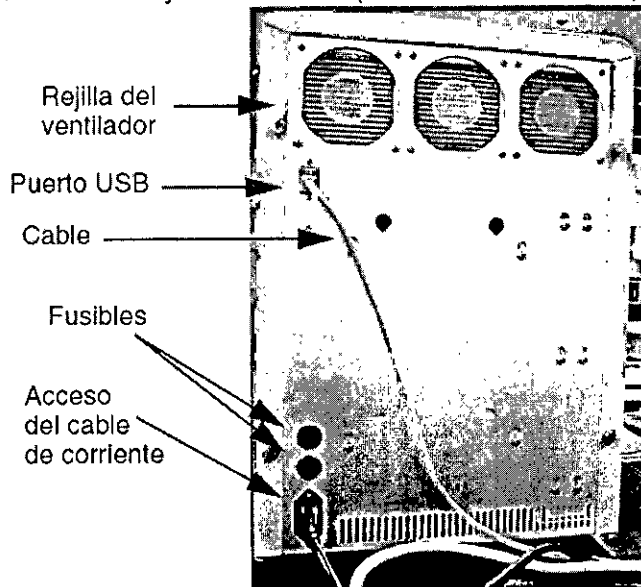
La parte frontal del instrumento incluye funcionalidad para ENCENDER y APAGAR, y para acceder a la bandeja que contiene las placas de PCR.

Funciones de la parte frontal del instrumento

Compuerta de acceso	Permite el acceso a: <ul style="list-style-type: none"> • La lámpara halógena • La cubierta térmica • El bloque térmico
Interruptor de alimentación	APAGA y ENCIENDE el instrumento.
Bandeja extraíble	Se abre para permitir el acceso al soporte de la bandeja para colocar o retirar la placa de PCR.

Parte trasera de m2000rt

En la parte trasera del instrumento se encuentran los accesos para conectar la alimentación y el cable USB (bus universal en serie) del equipo.



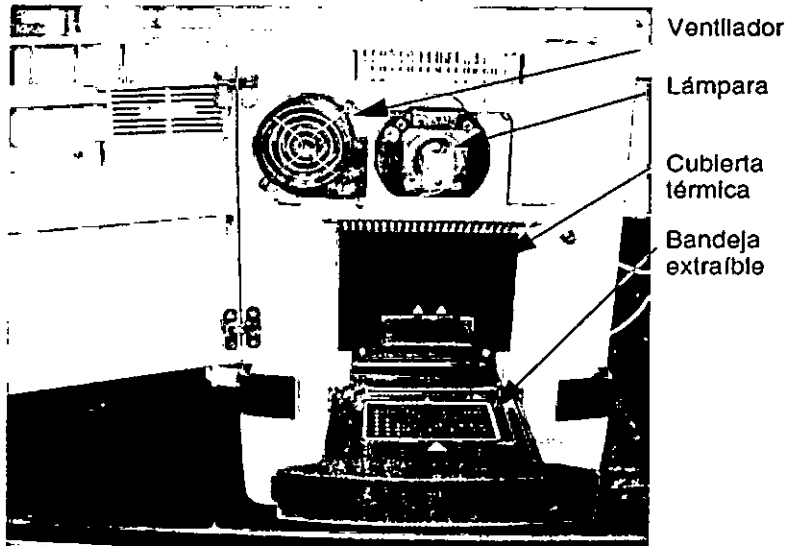
Funciones de la parte trasera del instrumento

Rejillas de ventiladores	Rejillas de tres ventiladores que enfrían el instrumento
Puertos USB	Sirve para la conexión del centro de control del sistema (SCC) [equipo]
Fusibles	Dos fusibles de acción retardada para corriente alterna (CA) (12,5 A, 250 V), que pueden interrumpir el flujo de corriente eléctrica si hay una sobrecarga
Acceso del cable de corriente	Sirve para conectar el cable de corriente

ROBERTO LUIS MARUN
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S./
División Diagnóstico

m2000rt Instrumento, tras la compuerta de acceso



Funciones tras la compuerta de acceso

Ventilador	Ventilador de enfriamiento.
Lámpara	Genera una luz visible blanca, incluida la banda de longitud de onda de 450 a 700 nm necesaria para el funcionamiento del instrumento.
Cubierta térmica	Sube la temperatura de la parte superior de la placa de la PCR.
Bloque térmico	Proporciona el calor necesario durante el proceso de la PCR.
Soporte de placa	Permite posicionar la placa de PCR en el bloque térmico y el bloqueo óptico entre los pocillos.

Acerca del sistema

La luz proveniente de la lámpara de tungsteno-halógeno se dirige a través de un filtro de excitación en una rueda de filtro en la placa de PCR sostenida firmemente en el bloque térmico. La luz de excitación activa los colorantes fluorescentes en cada uno de los pocillos de la placa de PCR. Una cámara de dispositivo de cargas interconectadas (CCD, Charged Coupled Device) detecta la luz fluorescente emitida a través de una serie de lentes ópticas y de un filtro de emisión correspondiente.

Los cinco pares de filtros de excitación y emisión están presentes en el conjunto de rueda de filtro. Al indexar el conjunto de rueda de filtro durante el proceso de lectura, se puede monitorear hasta cinco señales de colorante en cada uno de los pocillos para muestras de la placa de PCR.

La amplificación de la PCR se lleva a cabo mediante el ciclo periódico de la temperatura del bloque térmico. La calefacción y el enfriamiento del bloque se controlan mediante conjuntos Peltier en contacto térmico con el bloque. El conjunto de tapa térmica se mantiene a una temperatura alta y constante para impedir la condensación en la tapa de la placa. El conjunto de tapa térmica también contiene elementos ópticos para ayudar a la captación de la luz fluorescente y la supresión de la luz proveniente de áreas diferentes a cada uno de los pocillos.

JOSE LUIS MARIN
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. Miguel A. Liguori
Aboderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnóstico
Página 8 de 22

El sistema térmico y óptico o de detección está bajo control computacional, y su funcionamiento correcto se monitorea constantemente.

Centro de control del sistema (SCC) y software

El SCC controla al sistema m2000rt y almacena datos de la PCR en tiempo real recopilados a partir de la placa de reacción.

Cada serie consta de una sola placa. El software incluye una interfaz de usuario en la que es posible navegar con el mouse (dispositivo señalador) y/o el teclado. Es posible realizar las siguientes funciones:

- Ingreso manual de información de paciente, calibrador y control
- Importación y creación de órdenes de prueba
- Realización de procedimientos de mantenimiento
- Visualización de resultados (ensayos y calibraciones)
- Calibración de óptica
- Calibración de colorantes puros
- Mantenimiento de archivos de especificación de aplicación
- Configuración del sistema
- Administración de cuentas de usuario

El SCC m2000rt consta de los siguientes componentes principales:

- Monitor
- Teclado
- Mouse
- Unidad de CD/DVD
- Equipo (unidad de procesamiento central [CPU])

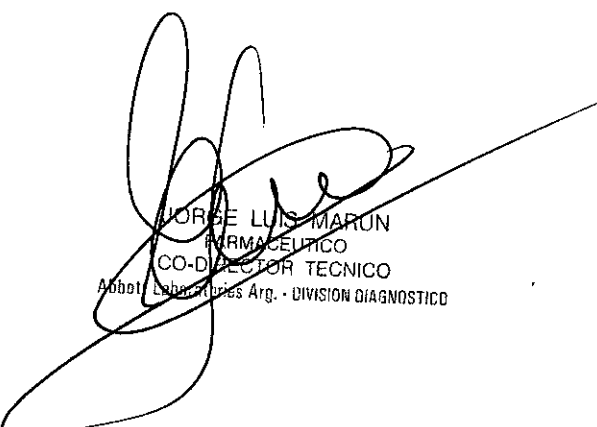
Los accesorios opcionales incluyen:

- Impresora
- Base
- Escáner de código de barras portátil

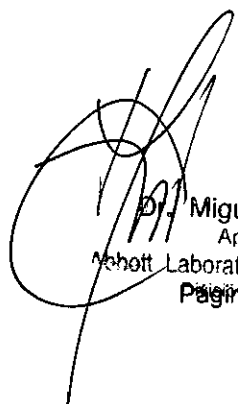
Descripción general del software

El SCC almacena datos de la PCR en tiempo real recopilados a partir de la placa de PCR. Cada serie consta de una sola placa.

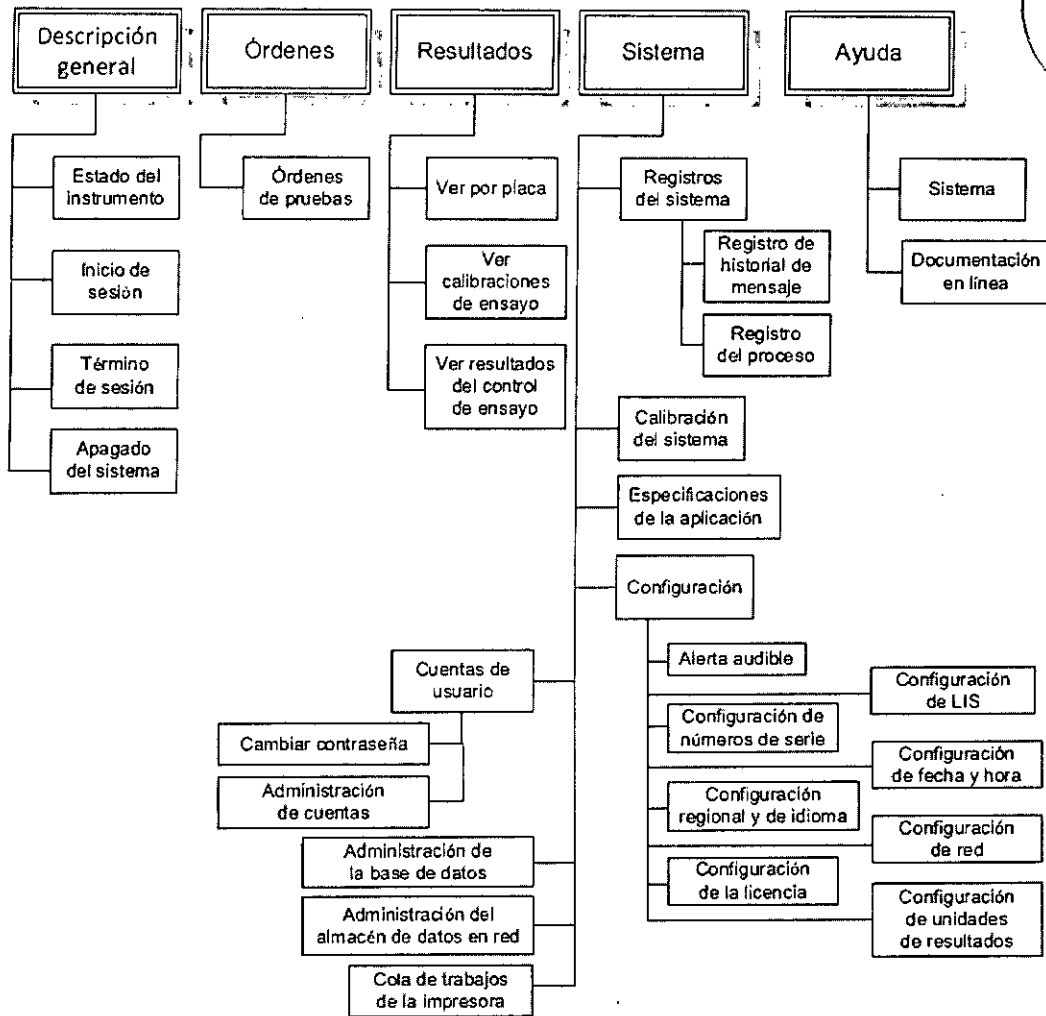
La figura de abajo ilustra las opciones de menú del software



JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO



Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Página 9 de 20



PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO

El sistema ABBOTT® m2000rt utiliza las propiedades de la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reactions, PCR) basadas en fluorescencia para la detección cuantitativa y cualitativa de secuencias de ácido nucleico. Esta sección revisa los principios del sistema m2000rt y aborda los siguientes temas.

Teoría de la PCR en tiempo real

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) consiste en una tecnología comúnmente usada en diagnósticos moleculares a través de la evaluación cualitativa o cuantitativa de las secuencias objetivo de ácidos nucleicos en especímenes de prueba. La PCR amplifica las secuencias de ADN a través del uso de reactivos que contienen secuencias de oligonucleótidos específicos al objetivo (o cebadores), bases trifosfato de ácidos nucleicos individuales y enzimas polimerasas. (Primero, las secuencias objetivo de ARN se deben convertir en secuencias de ADNc [ADN complementario] antes de poder producirse PCR.)

Sometiendo a la mezcla de reacción a un ciclo entre temperaturas altas y bajas (permutación cíclica térmica), estos reactivos copian la secuencia objetivo de ácido nucleico.

Lo ideal es que, después de cada ciclo, la concentración de la secuencia objetivo se duplique. En el curso de 30 ciclos o más, el objetivo original se puede amplificar más de

[Handwritten signature]
OSCAR LUIS MARLIN
 FARMACEUTICO
 COORDINADOR TECNICO
 Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

[Handwritten signature]
Dra. Miguel A. Liguori
 Aooderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnóstico
 Página 10 de 23

mil millones de veces. Una pequeñísima copia de una secuencia en particular se puede amplificar y detectar específicamente a través de la PCR. Varias secuencias objetivo se pueden amplificar en la misma reacción incluyendo la combinación correcta de secuencias de cebadores oligonucleótidos específicos al objetivo. La PCR muestra tres fases de crecimiento: exponencial, lineal y meseta. La siguiente tabla describe lo que ocurre en cada fase:

Fase de ejecución	Descripción
Exponencial	<ul style="list-style-type: none"> • Duplicación exacta de producto que se acumula en cada ciclo (suponiendo un rendimiento de reacción de un 100%). • La reacción es específica y precisa.
Lineal	<ul style="list-style-type: none"> • La velocidad de reacción disminuye debido al producto que se acumula. • Los componentes de la reacción se están consumiendo.
Meseta	<ul style="list-style-type: none"> • Los reactivos limitantes de la reacción se están agotando. • La reacción se completó efectivamente; no se producen más productos específicos.

En teoría, siempre que la PCR amplifique eficazmente las secuencias objetivo (fase exponencial), existe una relación cuantitativa entre la cantidad de secuencia objetivo inicial y la cantidad de producto de la PCR en un ciclo determinado.

Durante el curso de la reacción, la cantidad de objetivo producido se vuelve significativa y comienza a competir con los cebadores por unirse a la secuencia objetivo complementaria, lo que hace que la velocidad de la reacción disminuya. Esto corresponde al inicio de la fase lineal.

Al continuar la reacción, los reactivos comienzan a limitarla, lo que corresponde al inicio de la fase de meseta. De esta forma, la cinética de la PCR se traduce en una curva de crecimiento de la PCR. Si el proceso cinético se modifica durante el curso de la reacción, como con la inhibición de la reacción, se refleja en la curva de crecimiento de la PCR.

Normalmente, la inhibición de la PCR ocasiona una demora en el tiempo de la curva de crecimiento, la supresión de una respuesta o ambas situaciones.

La detección del producto de la PCR puede efectuarse, por ejemplo, mediante electroforesis en gel y procesamiento posterior de la reacción a fin de determinar la cantidad de producto a través del inmunoensayo enzimático. Hoy en día, es más frecuente el uso de sondas de oligonucleótidos con etiqueta de fluorescencia, las cuales son fluorescentes cuando se unen a una secuencia objetivo específica y se inhiben; no son fluorescentes en ausencia de objetivo. La propiedad de fluorescencia e inhibición de las sondas de PCR permite PCR homogéneas en que todos los reactivos necesarios se añaden a la muestra antes de la amplificación y la detección de un producto de PCR específico a medida que se acumula durante esta reacción. Dado un proceso de ciclo térmico adecuado, las sondas se unen a la secuencia objetivo durante el proceso de amplificación, lo que proporciona una medida fluorescente para el producto de amplificación. Esto corresponde a la base de los ensayos de PCR en tiempo real. No se necesitan reactivos adicionales para la detección, lo que permite sellar la reacción y, a su vez, reducir la posibilidad de contaminación en el laboratorio.

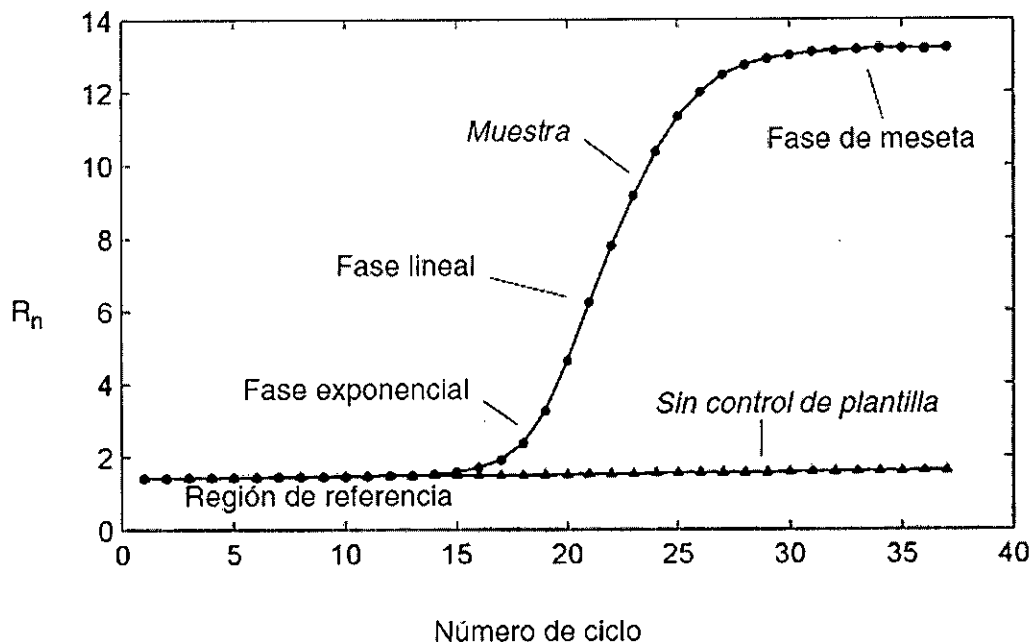
La PCR en tiempo real integra un sistema de detección óptica con el hardware de permutación cíclica térmica, lo que permite que el sistema de detección mida el progreso de la PCR durante el curso de la reacción (es decir, ciclo por ciclo) mediante el uso de sondas fluorescentes unidas a la secuencia objetivo amplificada. Los datos de la respuesta de fluorescencia se recopilan durante todo el proceso de permutación cíclica, lo que produce la detección de curvas de crecimiento de fluorescencia de PCR.

Línea de amplificación en tiempo real

Una línea de amplificación corresponde a la línea de señal de fluorescencia o a la curva de crecimiento de fluorescencia de PCR en relación con el número de ciclo. En los ciclos iniciales de la PCR, ésta continúa con el crecimiento exponencial, pero la cantidad de copias objetivo es pequeño. Por ello, el cambio de la señal de fluorescencia es leve o no detectable. Esta región de la línea de amplificación se denomina comúnmente "región de referencia". A medida que continúa la permutación cíclica, la señal de fluorescencia supera la referencia y aumenta en forma exponencial. La velocidad de crecimiento comenzará a disminuir y muestra varios ciclos de crecimiento lineal.

Al final, la velocidad de crecimiento de la señal disminuirá aun más, ingresando a una fase de meseta.

A continuación, se muestra una línea típica de amplificación en tiempo real, identificando las fases características de la curva de crecimiento.



Análisis de la PCR en tiempo real

La línea de amplificación en tiempo real contiene información muy específica acerca de la PCR, como información acerca de la concentración de la secuencia objetivo de entrada y el rendimiento de la PCR. El proceso de reducción de datos permite extraer la información relevante de estas curvas, lo que a su vez permite determinar una respuesta cualitativa o cuantitativa para la reacción. El método de análisis de datos del sistema m2000rt proporciona dos respuestas principales por cada línea de amplificación de la PCR. Una respuesta corresponde a un valor relacionado con el rendimiento llamado valor maxRatio (relación máxima), que se usa para diferenciar las reacciones positivas de las negativas y se basa en la forma única de la curva de la línea de amplificación.

JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO

Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Página 2 de 2

La segunda respuesta corresponde a un número de ciclo que se usa para la cuantificación y se relaciona con el número de entrada de copias objetivo en la reacción. El software de reducción de datos considera dos tipos básicos de análisis de las reacciones de ensayo:

- Una determinación tradicional del número de ciclo basada en el umbral, comúnmente denominada método (de ciclo de umbral) de CT.
- Un método que usa el análisis de la forma de la curva que permite determinar un número (fraccionario) de ciclo, o FCN, asociado con la respuesta de maxRatio.

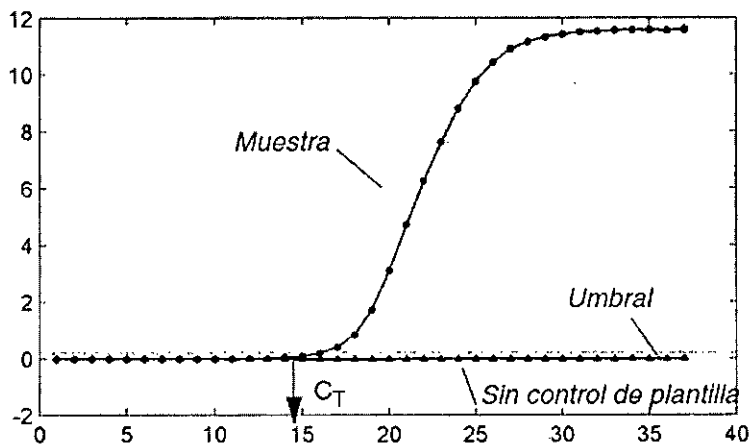
CT: Determinación del ciclo de umbral

Cálculo y cuantificación del número de ciclo

El parámetro CT (ciclo de umbral) se define como el número fraccionario de ciclo en el cual la curva de crecimiento de fluorescencia de PCR aumenta una cantidad fija sobre el nivel de fluorescencia de referencia. Para realizar esta determinación, se identifica la región de referencia, y se eliminan la pendiente y el desplazamiento para generar una respuesta de amplificación de referencia. Esta respuesta se compara con un umbral fijo para determinar el valor de CT.

Este análisis supone que, para todas las intensidades de fluorescencia de referencia a nivel del umbral, se presenta la misma cantidad de objetivo amplificado

Línea de amplificación de referencia



La ecuación de crecimiento de la PCR en la fase exponencial del ciclo N es:

$$[\text{producto de PCR objetivo}]_N = [\text{objetivo}]_0 \times (1 + \text{rendimiento})^N$$

- $[\text{objetivo}]_0$ corresponde a la concentración de la muestra objetivo antes de la amplificación.
- El rendimiento corresponde al rendimiento promedio de amplificación a través de N ciclos térmicos.

Si la concentración de producto de la PCR objetivo es equivalente a una constante, entonces el número de ciclo N se define como el ciclo umbral o valor CT.

$$\text{Constante} = [\text{objetivo}]_0 \times (1 + \text{rendimiento})^{C_T}$$

Al reordenar la ecuación, queda de la siguiente forma:

$$\log([\text{objetivo}]_0) = \log(\text{constante}) - C_T \times \log(1 + \text{rendimiento})$$

JORGE LUIS MARUN
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Página 16 de 22

Esta ecuación indica que la línea del logaritmo de la copia objetivo inicial en comparación con CT para un conjunto de muestras corresponde a una línea recta. La pendiente de esta línea corresponde al $-\log$ de $1 +$ el rendimiento de amplificación promedio. Si los calibradores de concentración conocida se ejecutan y analizan de esta manera, la pendiente e intercepción determinada establece una curva de calibración de ensayo.

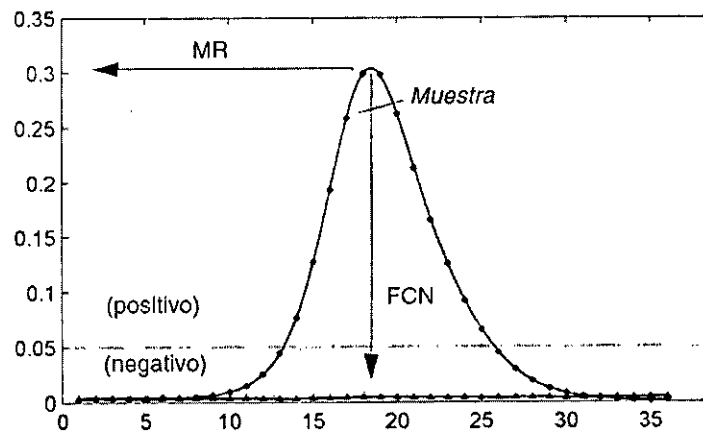
Análisis de maxRatio

El análisis de maxRatio corresponde a un método alternativo y complementario de análisis de CT. Proporciona una sólida determinación reactiva comparada con la no reactiva, además de una serie de mediciones del rendimiento del ensayo.

La línea de amplificación de la PCR muestra la intensidad de fluorescencia medida durante todo el proceso de ciclo térmico, como se ilustra en la figura Línea de amplificación de la PCR en tiempo real.

El cálculo de la relación de crecimiento de fluorescencia de ciclo a ciclo arroja la siguiente línea:

La altura del máximo de la línea de maxRatio se denomina MR.




Ésta es la línea de relación. El aumento de la fluorescencia de la relación en un ciclo se determina del siguiente modo:

$$\text{Relación (N)} = \frac{\text{Intensidad(N + 1)}}{\text{Intensidad(N)}} - 1$$

Esta curva proceso incluye cinco partes básicas:

- Los primeros ciclos en que la función de relación se aproxima a cero: El crecimiento de fluorescencia no es detectable.
- La función de relación aumenta: El crecimiento de la señal se encuentra en la fase exponencial.
- La función de relación llega al máximo: Se determinan los valores MR y FCN (ver a continuación).
- La función de relación disminuye: el crecimiento de la señal se encuentra en la fase lineal.
- Los últimos ciclos en que la función de relación se aproxima a cero: el crecimiento de la señal se encuentra en la fase de meseta.


 JOSÉ LUIS MARUN
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO


 Dr. Miguel A. Liguori
 Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina
 División Diagnóstico



La forma de esta función se determina mediante la cinética de la PCR. En particular, el valor máximo de relación de esta curva se relaciona con el rendimiento de la PCR, que corresponde al valor máximo de relación, o valor MR, para la reacción.

Este valor permite distinguir reacciones de amplificación positivas o negativas. Si el valor MR es mayor que un valor predeterminado, la reacción de amplificación es positiva.

Si el valor MR no alcanza el valor predeterminado, la reacción es negativa.

El ciclo interpolado en el que se produce el MR para una reacción positiva se denomina valor de número fraccionario de ciclo (FCN) de maxRatio.

Cuando una respuesta de amplificación exhibe una supresión importante de la señal en las fases de crecimiento (exponencial o lineal) y de meseta de la línea de amplificación de la PCR, se descubrió que un ajuste al valor de FCN (FCN-A) brinda mayor exactitud. Este ajuste se define mediante la siguiente ecuación:

$$\text{FCN-A} = \text{FCN} - \text{Log}_2(\text{maxRatio})$$

Los valores FCN y FCN-A se pueden usar de la misma manera que otros números de ciclo a fin de determinar la concentración de la reacción.

Ventajas de usar la PCR en tiempo real

Algunas de las ventajas de usar la PCR en tiempo real son:

- Recopilación de datos durante toda la PCR, en lugar de medir sólo en el punto final (meseta)
- Uso de toda la curva cinética para el análisis de datos, incluida la evaluación de la inhibición de reacción
- Cuantificación lineal; el número de ciclo al cual se detecta el amplicón es proporcional a la cantidad de objetivo inicial de la muestra
- Aumento en el rango dinámico de detección
- Reacción homogénea; no hay necesidad de manipulación física de la reacción con fines de detección
- Cuantificación de mayor precisión

Pruebas de ensayo de PCR en tiempo real

Procesamiento de ensayos de PCR

El procesamiento de ensayo de PCR se produce en el sistema m2000rt, un sistema de amplificación y detección que proporciona tecnología de PCR en tiempo real con capacidad de fluorescencia Multiplex de hasta cinco colorantes distintos por reacción. El sistema m2000rt permite controlar la temperatura de la permutación cíclica térmica con capacidad de lectura óptica en cada ciclo durante todo el protocolo de amplificación.

El sistema m2000rt admite la realización de tipos de ensayo cuantitativos y cualitativos gracias a las placas de formato de 96 cavidades.

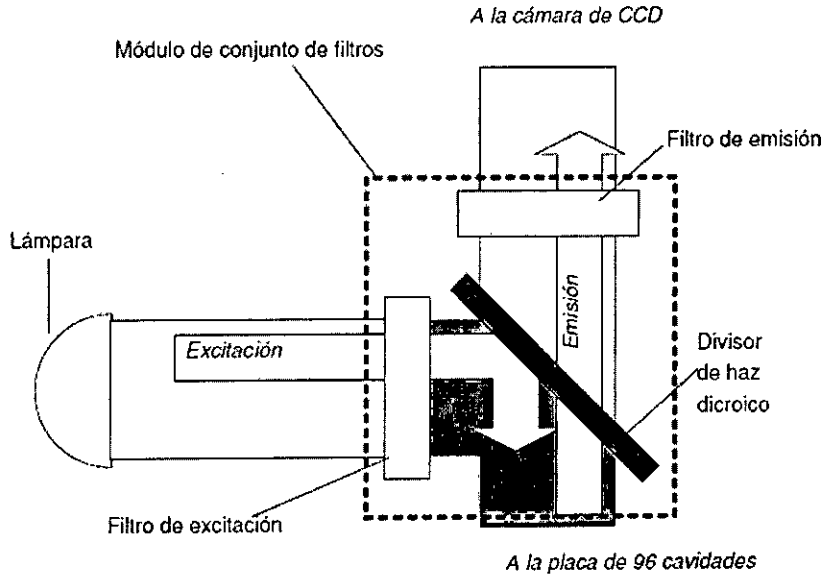
El control de temperatura para las reacciones de ensayo se logra calentando o enfriando simultáneamente todas las cavidades de muestras del dispositivo cíclico termal por protocolo específico para el ensayo. La detección de colorantes fluorescentes en la reacción se consigue iluminando simultáneamente todas las cavidades de la placa con la lámpara de tungsteno-halógeno.

Los filtros ópticos del interior del sistema m2000rt se disponen en cinco pares de filtros de excitación y emisión. La longitud de onda y frecuencia del centro de excitación y emisión está diseñada para excitar preferentemente cada uno de los colorantes de la mezcla de reacción. La siguiente figura ilustra una representación esquemática de las rutas de excitación y emisión.

JOSÉ LUIS MARUN
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Página 15 de 22
División Diagnóstico

Módulo de filtro



Espectros de colorantes puros

Una lectura óptica está compuesta de un conjunto de cinco mediciones de intensidad de fluorescencia realizadas por una cámara de CCD, una para cada uno de los cinco módulos de conjunto de filtros. Los cinco pares de filtros se calibran para su respuesta a cada colorante usado en el ensayo mediante placas de colorante de calibración. Las alternativas de filtros permiten el uso de los siguientes colorantes en el sistema:

FAM™, SYBR®, VIC®, NED™, TAMRA™, JOE™, ROX™ y Cy™5.

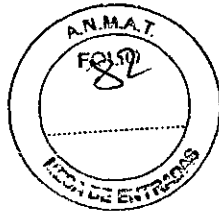
En la siguiente tabla, se indica la longitud de onda del centro para cada par de filtros de excitación y emisión. Los colorantes aparecen en relación con el módulo de filtro en que su fluorescencia alcanza el máximo.

Relación entre el módulo de filtro y el colorante

Filtro Módulo	Longitud de onda de excitación	Longitud de onda de emisión	Colorante
A	470 nm	520 nm	FAM™
			SYBR®
B	520 nm	558 nm	JOE™
			VIC®
P	550 nm	586 nm	NED™
			TAMRA™
D	580 nm	623 nm	ROX™
E	640 nm	682 nm	Cy™5

JURGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
COORDINADOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Division Diagnostico
Página 16 de 20



MATERIALES PROVISTOS

Contenido:

- 1 Instrumento m2000rt
- 1 Monitor
- 1 Teclado
- 1 Mouse
- 1 Unidad de CD/DVD
- 1 Equipo (unidad de procesamiento central [CPU])

Los accesorios opcionales incluyen:

- 1 Impresora
- 1 Base
- 1 Escáner de código de barras portátil

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

Temperatura de almacenamiento: 15 a 30 °C.

Humedad de almacenamiento: 30% a 80% sin condensación

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS

- "Solamente para uso diagnóstico in-vitro"
- La instalación y el servicio técnico debe ser realizado por personal autorizado por el fabricante.
- En circunstancias de funcionamiento normales, el sistema m2000rt se deja ENCENDIDO. No obstante, para obtener el máximo rendimiento, se recomienda que apague todo el sistema mensualmente a fin de permitir que el SCC realice un ciclo de encendido y apagado.
- En caso de traslado un Representante de Abbott debe preparar y embalar el m2000rt para su transporte.
- Para asegurar que el instrumento no sufra daños durante su almacenamiento siga las siguientes instrucciones:
 - Almacene el instrumento en su embalaje original
 - No acumule otros materiales o artículos en el embalaje de cartón del m2000rt
 - Conserve y guarde los documentos con el instrumento
- Eliminación del instrumento: descontamine el instrumento antes de eliminarlo. Elimine las piezas del m2000rt en conformidad con las reglamentaciones locales, estatales y federales.
- Peligros biológicos: Las siguientes actividades podrían incluir la presencia de materiales biológicos.
 - Manipulación de muestras, reactivos, calibradores y controles
 - Limpieza de derrames
 - Manipulación y eliminación de desechos
 - Traslado del instrumento
 - Realización de procedimientos de mantenimiento
 - Realización de procedimientos de descontaminación
 - Realización de procedimientos de cambio de componentes

Considere potencialmente infecciosas todas las muestras clínicas, los reactivos, los controles y los calibradores que contienen material de procedencia humana y las superficies del instrumento o los componentes que han tenido contacto con este tipo de material. Ningún método de prueba conocido puede ofrecer la completa seguridad de que los productos derivados de material de procedencia humana o que los componentes del instrumento contaminados con estos

JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
COORDINADOR TECNICO

Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Página 17 de 20

materiales no transmitirán infecciones. Por lo tanto, todos los productos derivados de materiales de procedencia humana e instrumentos contaminados deben considerarse como potencialmente infecciosos.

Se recomienda que todos los materiales potencialmente infecciosos se manipulen en conformidad con la Norma de la Dirección de Higiene y Seguridad del Trabajo (OSHA)¹. Se deberá usar el nivel de bioseguridad 2² u otras prácticas de bioseguridad adecuadas^{3,4} para los materiales que contienen o se sospecha que podrían contener agentes infecciosos.

Las precauciones incluyen, entre otras, las siguientes:

- Usar guantes, batas de laboratorio y lentes protectores cuando se manipule material de procedencia humana o componentes del instrumento contaminados
- No pipetear con la boca
- No comer, beber, fumar, aplicarse cosméticos ni manipular lentes de contacto en la misma área donde se manipula material de procedencia humana o componentes del instrumento contaminados
- Limpiar los derrames de materiales potencialmente infecciosos y componentes del instrumento contaminados con una solución detergente seguida de un desinfectante adecuado, como hipoclorito de sodio al 1%
- Peligros químicos: Los operadores se pueden ver expuestos a peligros químicos cuando manipulan reactivos, calibradores, controles o desechos líquidos. La exposición de los operadores a peligros químicos disminuye al seguir las instrucciones descritas en la información del producto y en las Hojas de datos de seguridad de materiales (MSDS). Los niveles de exposición se reducen mucho más por medio de las características de diseño del instrumento cuando se usa correctamente.
- Peligros eléctricos: El instrumento m2000sp no representa peligros eléctricos poco comunes para los operadores si se instala adecuadamente y se conecta a una fuente de alimentación que cumpla con las especificaciones requeridas
- Peligros mecánicos: El instrumento m2000sp es un sistema automatizado que funciona bajo el control de un sistema computarizado. Como sucede con la mayoría de los equipos automatizados, existe la posibilidad de sufrir lesiones y daños físicos producto de los componentes mecánicos móviles cuando el instrumento se encuentra funcionando.

INSTRUCCIONES DE FUNCIONAMIENTO

Los procedimientos de funcionamiento descritos en esta sección son específicos para los protocolos de m2000rt configurados por Abbott.

Encendido del sistema

En condiciones de funcionamiento normal, el sistema m2000rt se deja encendido. No obstante, se recomiendan apagar el sistema rutinariamente una vez al mes para permitir que el SCC active el sistema.

Para encender el SCC, presione los interruptores de encendido en el monitor y la computadora.

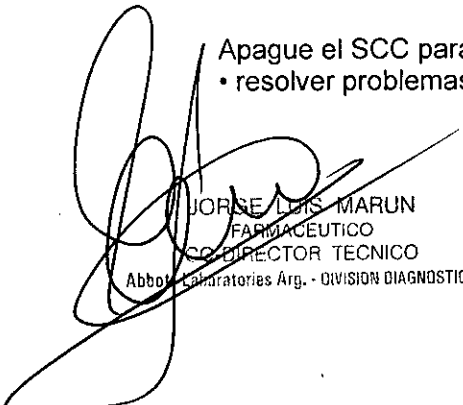
Apagado del sistema

En condiciones de funcionamiento normal, el sistema m2000rt se deja encendido. No obstante, se recomienda apagar el sistema rutinariamente una vez al mes para permitir que el SCC active el sistema.

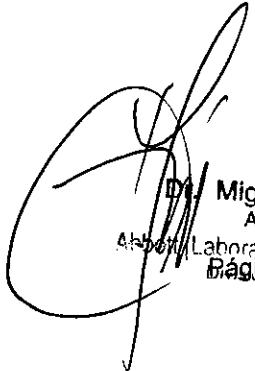
Asimismo, es posible que los usuarios deban apagar el sistema por los siguientes motivos.

Apague el SCC para:

- resolver problemas



JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
CC DIRECTOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO



Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Página 18 de 22



Apague el instrumento m2000rt para:

- realizar mantenimiento
- cambiar componentes
- resolver problemas

NOTA: Apague el SCC cada vez que deba apagar el instrumento durante más de 1 hora

Ejecución de una aplicación

Preparación de la placa de reactivo óptico de 96 cavidades de ABBOTT®

Las placas de reactivo óptico de 96 cavidades de ABBOTT (placas PCR) se pueden preparar (una placa a la vez) con el instrumento *m2000sp* (preparación automatizada de muestras) o de forma manual. Consulte el folleto del envase del ensayo para conocer los métodos compatibles de preparación de muestras.

Preparación de la placa con el m2000sp

Materiales requeridos:

- Placa de reactivo óptico de 96 cavidades ABBOTT
- Cubiertas adhesivas ópticas ABBOTT
- Aplicador de cubierta adhesiva óptica ABBOTT

NOTA: Consulte el *Manual de funcionamiento del m2000sp* para obtener instrucciones completas sobre la preparación de la placa en el *m2000sp*.

Después de verificar que la placa esté sellada herméticamente, retire con cuidado la placa del sistema *m2000sp* y colóquela en el instrumento *m2000rt*, junto con los datos de placa PCR exportados del *m2000sp*.

Preparación manual de la placa

Materiales requeridos:

- Placa de reactivo óptico de 96 cavidades ABBOTT
- Cubiertas adhesivas ópticas ABBOTT
- Aplicador de cubierta adhesiva óptica ABBOTT
- Base de apoyo libre de salpicaduras ABBOTT

Al preparar la placa en forma manual:

- Asegúrese de que los controles internos, los calibradores, los controles y/o los especímenes estén en las cavidades correctas.
- Asegúrese de que la cubierta adhesiva óptica ABBOTT® se aplicó utilizando el aplicador de cubierta adhesiva ABBOTT y la base de apoyo libre de salpicaduras.

Sellado de la placa

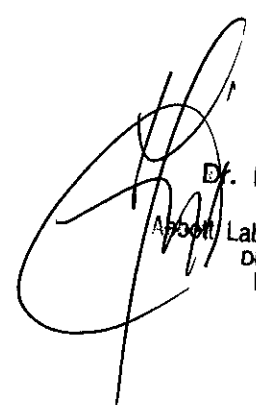
La cubierta adhesiva óptica ABBOTT utiliza un refuerzo adhesivo sensible a la presión para garantizar la adherencia de la cubierta a la placa PCR. Es fundamental que se utilice una fuerza suficiente para activar el adhesivo sensible a la presión a fin de evitar pérdidas por evaporación de las cavidades. Los usuarios no deben esperar que la cubierta adhesiva óptica ABBOTT sea muy pegajosa al tacto en el lado que se adhiere a la placa de PCR.

NOTA: Se requiere un sellado correcto para evitar la contaminación cruzada y asegurar resultados exactos.

PROCEDIMIENTOS DE CALIBRACIÓN

Calibración del sistema


 JORGE LUIS MARUN
 FARMACÉUTICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO


 Dr. Miguel A. Liguori
 Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 División Diagnóstica
 Página 19 de 22.

Las calibraciones del sistema deben activarse antes de ejecutar ensayos. La pantalla <Estado de calibración del sistema> muestra el estado y detalla todas las calibraciones del sistema.

El menú <Tareas de calibración> incluye las siguientes calibraciones del sistema:

- <Ejecutar región de interés>
- <Ejecutar fondo>
- <Ejecutar uniformidad>
- <Ejecutar colorante puro>

Las calibraciones del sistema son interdependientes.

Por ejemplo:

- <Ejecutar región de interés> se activa cuando el instrumento se encuentra en estado <LISTO>.
- <Ejecutar fondo> se activa cuando el instrumento se encuentra en estado <LISTO> y la calibración de región de interés está activa.
- <Ejecutar uniformidad> se activa cuando el instrumento se encuentra en estado <LISTO> y las calibraciones de Región de interés y Fondo están activas.
- <Ejecutar colorante puro> se activa cuando el instrumento se encuentra en estado <LISTO> y las calibraciones de Región de interés, Fondo y Uniformidad están activas.

Kit de calibración óptica ABBOTT® *m2000rt*

Uso previsto

El uso previsto del kit de calibración óptica es la calibración óptica del sistema *m2000rt*.

El kit de calibración óptica (número de lista 4J71-93) contiene:

- Placa de calibración de ROI
 - 1 placa
 - 96 cavidades, 0,1 mL/cavidad, 0,2 µM de colorante en solución amortiguada
- Placa de fondo
 - 1 placa
 - 96 cavidades, 0,05 mL/cavidad, solución amortiguada
- Placas de colorante puro (Cy™5, FAM™, NED™, ROX™ y VIC®)
 - 1 por cada colorante
 - 96 cavidades, 0,05 mL/cavidad, 0,2 µM de colorante en solución amortiguada

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO


Datos técnicos

Ubicación del sistema *m2000rt*

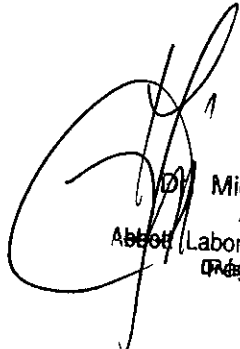
Verifique que la mesa en la cual se coloque el instrumento soporte al menos 54,5 kg (120 libras).

Dimensiones totales

A continuación, se indican las dimensiones y los pesos de los componentes del sistema. Asegúrese de que el lugar de la instalación (superficie total o de trabajo) se adapte a las dimensiones y soporte los pesos.

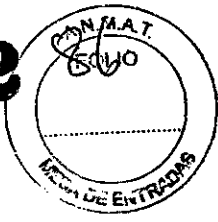


JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
COORDINADOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO



Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina

0 1 3 2



Componente	Ancho (cm/pulg)	Profundidad (cm/pulg)	Altura (cm/pulg)	Peso (kg/lb)
Instrumento <i>m2000rt</i>	34 cm/13,4 pulg	45 cm/17,8 pulg	49 cm/19,3 pulg	34,1 kg/75,0 lb
Computadora (CPU)	33 cm/13 pulg	35,6 cm/14 pulg	12,7 cm/5 pulg	10 kg/22 lb
Monitor	37,3 cm/ 14,7 pulg	20,6 cm/ 8,1 pulg	48,3 cm/ 19 pulg	6,8 kg/ 15,0 lb
Teclado	45,7 cm/18 pulg	17,8 cm/7 pulg	5,1 cm/2 pulg	0,9 kg/2,0 lb

Espacios libres

Los espacios libres requeridos para el sistema *m2000rt* son los siguientes:

- Espacios libres en todos los lados: al menos 15,2 cm (6 pulg) de espacio libre para la ventilación, el acceso para servicio y el tendido de los cables.
NOTA: Permite dejar espacio para que el representante de Abbott traslade el instrumento y obtenga acceso a su parte trasera y sus lados.
- Espacio libre vertical: al menos 30,5 cm (12 pulgadas) de espacio libre vertical no bloqueado sobre la parte superior del instrumento *m2000rt* para permitir que ésta se levante durante el servicio.

Suministro, interfaces, conexiones

El sistema *m2000rt* se envía a los clientes con hasta tres conectores eléctricos. Estos conectores requieren tomacorrientes de pared estándar de 15 A, con la conexión a tierra correspondiente. No use alargadores.

Requisitos eléctricos del sistema

El sistema *m2000rt* se puede configurar para voltajes de funcionamiento entre 100 y 240 V CA a 50 ó 60 Hz, y se puede usar con un sistema de alimentación ininterrumpida (UPS, por sus siglas en inglés), si es necesario.

La Tabla proporciona especificaciones eléctricas para el sistema *m2000rt*. Para todos los voltajes de entrada indicados, es necesario un circuito de 15 A

Voltaje de entrada (V CA)	Frecuencia (Hz)	Extracción de corriente nominal (A)	Potencia (W)
100	60	9	950
	50	9	950
120	60	9	950
	50	9	950
220	60	4	950
	50	4	950
240	60	4	950
	50	4	950

Regulador de línea de alta tensión

En áreas en las que el voltaje del suministro eléctrico fluctúa sobre $\pm 10\%$ del valor nominal, puede ser necesario un regulador de línea de alta tensión. Los aumentos y disminuciones de voltaje pueden tener un impacto adverso en los componentes electrónicos del instrumento.

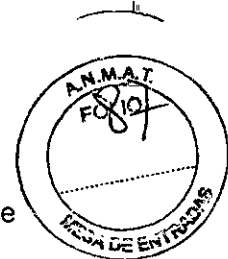
NOTA: Comuníquese con un representante de Abbott Laboratories para obtener información sobre un UPS recomendado.

JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
COORDINADOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO

Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División Diagnóstico

Página 21 de 22

0 1 3 2



Lámpara halógena

El instrumento *m2000rt* incluye con una lámpara halógena (12 V, 75 W). La lámpara se debe reemplazar luego de aproximadamente 1.000 horas de uso.

Condiciones ambientales

Altura

El sistema *m2000rt* es sólo para uso en lugares cerrados y para alturas que no superen los 3.000 m (9.800 pies) sobre el nivel del mar.

Requisitos de temperatura y humedad

Asegúrese de mantener el sitio de la instalación según las siguientes condiciones:

Condición	Rango aceptable
Temperatura	• 15 a 30 °C (59 a 86 °F)
Humedad	• 30% a 80% de humedad relativa, sin condensación

Evite colocar el sistema junto a calentadores, conductos de enfriamiento o a la luz solar directa.

Contaminación

El sistema *m2000rt* cuenta con una clasificación de grados de contaminación de II y sólo se puede instalar en un ambiente que tenga contaminantes no conductores (polvo, virutas de madera, etc.).

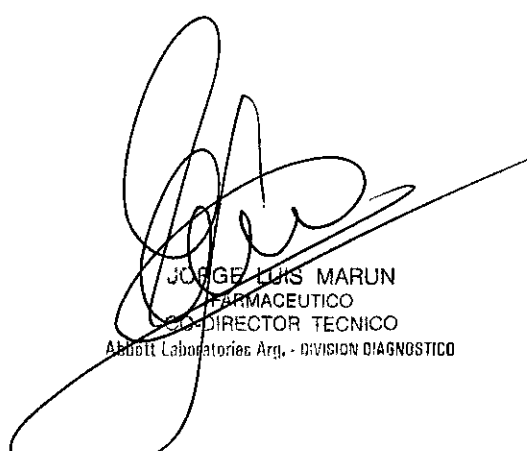
Ventilación

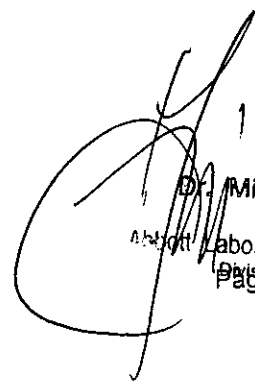
Escape de exclusivamente aire caliente

Los ventiladores de escape de aire caliente disipan el calor producido por el instrumento. El rendimiento térmico máximo del instrumento *m2000rt* es de 3.241,5 BTU/h (950 W). Consulte con el departamento de su instalación para determinar si el sistema de ventilación del laboratorio puede mantener la temperatura ambiente con este nivel de rendimiento térmico. Si puede mantenerla durante el funcionamiento del sistema, el ventilador se puede dirigir directamente al aire ambiente.

Ubicación del centro de control del sistema

El centro de control del sistema (SCC) del instrumento *m2000* está diseñado con fines comerciales, y su uso previsto no contempla su funcionamiento en ningún momento en un entorno residencial.


JORGE LUIS MARUN
FARMACEUTICO
CC-DIRECTOR TECNICO
Abbott Laboratories Arg. - DIVISION DIAGNOSTICO


Dr. Miguel A. Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.
División 123 de 123
Página 22 de 22

applied biosystems® 0132

by life technologies™



Made in Singapore

Model: m2000rt Instrument System I

Modell: m2000rt System/Modèle: Système m2000rt/
Modelo: sistema m2000rt/Modello: sistema m2000rt/
Modelo: Equipamento m2000rt

Manufactured for / Hergestellt für / Fabriqué pour /
Fabricado por / Prodotto per / Fabricado para

Abbott Molecular Inc.
Des Plaines, IL 60018

REF

9K15-01



SN

275020000



SEPTEMBER 2013

Covered by one or more of US Patent Nos. 5,475,610; 6,677,151;
7,295,316; 7,289,217; 6,982,166; 7,008,789; 7,183,103; 6,703,236;
6,814,934; 7,238,517 and patents pending. / Geschützt durch

mindestens eines der US-Patente 5,475,610; 6,677,151;
7,295,316; 7,289,217; 6,982,166; 7,008,789; 7,183,103; 6,703,236;
6,814,934; 7,238,517. Weitere Patente sind angemeldet. /

Protégé par au moins un des brevets américains suivants :
5,475,610; 6,677,151; 7,295,316; 7,289,217; 6,982,166; 7,008,789;
7,183,103; 6,703,236; 6,814,934; 7,238,517. / Cubierto por una o más

patentes estadounidenses n° 5,475,610; 6,677,151; 7,295,316;
7,289,217; 6,982,166; 7,008,789; 7,183,103; 6,703,236; 6,814,934;
7,238,517 y otras patentes pendientes de aprobación.

/ Coperto da uno o più dei seguenti brevetti US: 5,475,610; 6,677,151;
7,295,316; 7,289,217; 6,982,166; 7,008,789; 7,183,103; 6,703,236;
6,814,934; 7,238,517 e brevetti in via di registrazione. / Protegido

por uma ou várias das seguintes patentes dos E.U.: 5,475,610;
6,677,151; 7,295,316; 7,289,217; 6,982,166; 7,008,789; 7,183,103;
6,703,236; 6,814,934; 7,238,517 e pedidos de patentes.

JORGE LUIS MARUN
PHARMACEUTICAL
DIRECTOR TÉCNICO
Abbott Laboratories, Inc. - DIVISION DIAGNOSTIC

Miguel A. Liguori
Argentina
Laboratorios Argentina S.A.
División Diagnóstico

4362023 Rev H



Abbott m2000rt Instrument

IVD

Finalidad de uso: Sistema automatizado de amplificación y detección de PCR en tiempo real

Constitución del equipo: 1 Instrumento m2000rt; 1 Monitor; 1 Teclado; 1 Mouse; 1 CPU; 1 UPS, 1 Impresora

Precauciones, advertencias y limitaciones: "Ver instrucciones de uso"

Condiciones de almacenamiento y transporte: Almacenar entre 15 a 30 °C

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR : ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

Ing. Butty 240 P12 (C1001AFE) C.A.B.A.

Dep: Ing. Pienovi 104-Avell-Prov.Bs.As

Número de Lista :....

DIR TEC.: Farma. Mónica E. Yoshida

Producto de diagnóstico uso "in vitro"

AUTORIZADO POR A.N.M.A.T

CERT. N°

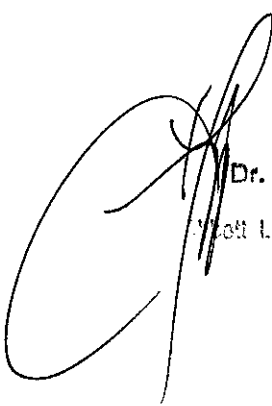


JORGE LUIS MARUN

FARMACEUTICO

COORDINADOR TECNICO

Abbott Laboratories S.A. - DIVISION DIAGNOSTICO



Dr. Miguel A. Liguori

Asesorado

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Division Diagnostico



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

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

Expediente nº 1-47-4611/13-4

Se autoriza a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. a importar y comercializar el Producto para diagnóstico de uso in vitro denominado ABBOTT m2000rt INSTRUMENT/ SISTEMA AUTOMATIZADO DE AMPLIFICACIÓN Y DETECCIÓN EN TÉCNICAS DE PCR A TIEMPO REAL. Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y Resolución Ministerial Nº 145/98. Lugar de elaboración: LIFE TECHNOLOGIES HOLDINGS Pte Ltd. BLK 33, MARSILING INDUSTRIAL. Estate Road 3, Nº 07-06 (North West SINGAPURE 739256), PARA: ABBOTT MOLECULAR INC. 1300 EAST TOUHY AVENUE. Des Plaines. (IL USA 60018). En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. Certificado nº **008125**

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA
MEDICA

Buenos Aires, 08 ENE 2015

Firma y sello
Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.