



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004087-22-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-004087-22-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ETC INTERNACIONAL S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro, 3093-0020 NeoLSD MSMS Kit.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización .

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99 y normas complementarias.

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro, 3093-0020 NeoLSD MSMS Kit, de acuerdo con lo solicitado por ETC INTERNACIONAL S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2023-40888624-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1215-83 ", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: 3093-0020 NeoLSD MSMS Kit

Marca comercial: PerkinElmer

Modelos:

N/A

Indicación/es de uso:

El kit NeoLSD MSMS se ha diseñado para la medición cuantitativa de la actividad de las enzimas β -glucocerebrosidasa (beta-glucosidasa ácida) (ABG), esfingomielinasa ácida (ASM), α -glucosidasa ácida (GAA), β -galactocerebrosidasa (GALC), α -galactosidasa A (GLA) y α -L-iduronidasa (IDUA) en muestras de sangre seca en papel (DBS) tomadas de bebés recién nacidos. El análisis de la actividad de estas enzimas pretende servir como ayuda para detectar, respectivamente, los trastornos de almacenamiento lisosómico (LSD) conocidos como

la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick A/B, la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Krabbe, la enfermedad de Fabry y la enfermedad de MPS I, en el cribado de recién nacidos.

Forma de presentación: Cada kit NeoLSD MSMS contiene reactivos para 960 ensayos.

El kit consta de cuatro paquetes, P1 1/2, P1 2/2, P2 y P3, debido a las diferentes condiciones de entrega.

Los reactivos suministrados en los paquetes P1 1/2 y P1 2/2 están concebidos para su uso como una sola unidad.

Paquete P1 1/2:

NeoLSD Kit Controls (Controles del kit NeoLSD) C1, C2, C3. 3 cassettes de papel de filtro con 2 juegos de manchas de sangre seca cada uno.

NeoLSD Substrates and Internal Standards (Substratos y estándares internos NeoLSD). 5 viales, secos.

Barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras para la placa). 30 unidades.

Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote). 1 unidad.

Paquete P1 2/2:

NeoLSD Assay Buffer (Tampón del ensayo NeoLSD). 1 frasco, 35 mL.

Paquete P2:

NeoLSD Extraction Solution (Solución de extracción NeoLSD). 1 frasco, 700 mL.

Neo MSMS Flow Solvent (Solvente de flujo Neo MSMS). 1 frasco, 800 mL.

Paquete P3:

Microplate, U-bottomed (Microplaca, con fondo en U). 20 placas.

Microplate, Deep well (Microplaca, pocillo profundo). 10 placas.

Adhesive aluminum foil microplate covers (Tapas adhesivas para microplacas tipo lámina de aluminio). 20 hojas.

Adhesive microplate covers (Tapas adhesivas para microplacas). 10 hojas.

Período de vida útil y condición de conservación: 12 meses.

Paquete P1 1/2: -30°C - -16°C

Paquete P1 2/2: +2°C - +8°C

Paquete P2: +2°C - +25°C

Paquete P3: +2°C - +30°C

Nombre del fabricante:

Wallac Oy para PerkinElmer

Lugar de elaboración:

Wallac Oy,

Mustionkatu 6, FI-20750 Turku,

Finlandia

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-004087-22-5

N° Identificadorio Trámite: 40124

AM

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.06.01 16:47:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.01 16:47:59 -03:00

3093-0020

NeOLSD™ MSMS kit

Instrucciones de uso. Reactivos para 960 ensayos

Fabricante:
Wallac Oy,
Mustionkatu 6, FI-20750 Turku, Finlandia
www.perkinelmer.com

PARA DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

CE



SÍMBOLOS



Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*



Código de lote



Número de envase



Número de catálogo



Fecha de caducidad



Limitación de temperatura



Añadir líquido



Almacenar en ambiente oscuro



Mantener fuera de la luz solar / Mantener alejado de fuentes de calor



Contenido suficiente para <n> ensayos



Consúltense las instrucciones de uso



Fabricante



Este lado arriba



Reciclable

ETC INTERNACIONAL SA
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL SA
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología / Biología Molecular
M.N. LBT 02

13908726-3 (es)

3

4

13908726-3 (es)



GHS07 - Riesgo para la salud



GHS02 - Inflamable



Origen humano

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGIANI
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

NeoSLS™ MSMS kit

FINALIDAD DEL KIT

El kit NeoSLS™ MSMS se ha diseñado para la medición cuantitativa de la actividad de las enzimas β -glucocerebrosidasa (β -glucosidasa ácida) (ABG), esfingomielinasa ácida (ASM), α -glucosidasa ácida (GAA), β -galactocerebrosidasa (GALC), α -galactosidasa A (GLA) y α -L-iduronidasa (IDUA) en muestras de sangre seca en papel (DBS) tomadas de bebés recién nacidos. El análisis de la actividad de estas enzimas pretende servir como ayuda para detectar, respectivamente, los trastornos de almacenamiento lisosómico (LSD) conocidos como la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick A/B, la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Krabbe, la enfermedad de Fabry y la enfermedad de MPS I, en el cribado de recién nacidos.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

Los trastornos de almacenamiento lisosómico (LSD) son un conjunto de casi 50 enfermedades genéticas hereditarias y se calcula que su incidencia combinada en todo el mundo es de aproximadamente 1 de cada 7000-8000 nacidos vivos [1]. Estos trastornos tienen su causa en una disfunción, deficiencia o ausencia de una enzima lisosómica. Las personas afectadas son incapaces de metabolizar el sustrato específico de la enfermedad del enzima que presenta la deficiencia, por lo que este se acumula progresivamente en los lisosomas de los tejidos. Las mutaciones que dan lugar a un LSD son muy heterogéneas. Las personas afectadas presentan una amplia variedad de grados de la enfermedad, con una gran cantidad de síntomas generalizados y diferentes edades de aparición. Por otra parte, como los síntomas no se manifiestan en el momento del nacimiento, el diagnóstico precoz de estas enfermedades puede resultar muy difícil solo con la observación clínica. Existen tratamientos de sustitución enzimática o trasplantes de células madre hematopoyéticas para tratar algunos LSD; sin embargo, si el tratamiento disponible se retrasa, pueden producirse daños irreversibles en los tejidos. Las formas de aparición durante la infancia de algunos LSD (como la enfermedad de Pompe y la de Krabbe) pueden resultar mortales durante el primer año de vida si no se tratan a tiempo [2]. Así pues, el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano resultan fundamentales para garantizar el bienestar de las personas que padecen estas enfermedades.

El diagnóstico de una LSD se efectúa demostrando la existencia de una deficiencia en la actividad de la enzima afectada, seguido de un análisis mutacional del gen que codifica la enzima en cuestión. El kit NeoSLS MSMS es un ensayo cuantitativo basado en la espectrometría de masas en tándem que determina al mismo tiempo las actividades de las enzimas lisosomales que presentan deficiencias en la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick A/B, la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Krabbe, la enfermedad de Fabry y la enfermedad de MPS I (ABG, ASM, GAA, GALC, GLA e IDUA, respectivamente). La incidencia de estos seis trastornos se ha establecido que es la siguiente: enfermedad de Gaucher: 1:50.000 [6]; enfermedad de Niemann-Pick A/B: 1:250.000 [1]; enfermedad de Pompe: 1:40.000 [7]; enfermedad de Krabbe: 1:100.000 [6]; enfermedad de Fabry: 1:50.000 [6]; y enfermedad de MPS I: 1:100.000 [6].

NeoSLS es una marca comercial de PerkinElmer, Inc.

PRINCIPIOS DEL ENSAYO

Las actividades enzimáticas se determinan midiendo el producto que se genera cuando una enzima reacciona con un sustrato sintetizado para crear un producto específico.

El ensayo NeoSLS MSMS mide al mismo tiempo las actividades de las seis enzimas lisosomales presentes en un disco perforado de 3,2 mm de la muestra de sangre seca en papel (DBS). Los discos se incuban con la mezcla de reactivos del ensayo, que contiene lo siguiente:

- seis sustratos, uno correspondiente a cada una de las enzimas lisosomales,
- seis estándares internos (IS) marcados con isótopos estables, cada uno diseñado para asemejarse químicamente a cada producto generado,
- un tampón para mantener el pH de la reacción, así como para transportar inhibidores a fin de limitar la actividad de las enzimas competidoras, de haberlas, y aditivos para intensificar las reacciones enzimáticas objeto de estudio.

La cantidad de sustratos presentes en la mezcla del ensayo es superior a la de la reacción; la fracción de sustrato que se procesa por las enzimas en una muestra típica normal oscila aproximadamente entre el 1% y el 2%. La cantidad de cada producto generado es directamente proporcional a la actividad de las enzimas de los discos de DBS. En la tabla 1 se enumeran los seis productos enzimáticos y los seis estándares internos. Los estándares internos son versiones marcadas con deuterio de los productos enzimáticos correspondientes.

Tabla 1. Pm exacto de los estándares internos (IS) y de los productos enzimáticos (P) medidos con el kit NeoSLS MSMS.

Producto enzimático	Pm exacto	Estándar interno	Pm exacto
P ABG	383,34	IS ABG	390,38
P ASM	397,36	IS ASM	404,40
P GALC	411,37	IS GALC	416,40
P IDUA	425,23	IS IDUA	430,26
P GLA	483,27	IS GLA	488,31
P GAA	497,29	IS GAA	502,32

La extracción del disco de DBS y la reacción enzimática se realizan en una solución de incubación acuosa. Los sustratos están diseñados para ser hidrófilos y fácilmente solubles en esta solución. Después de la incubación, el líquido se mezcla energicamente con la solución de extracción NeoSLS y con agua y, después, se espera a que se separe en una capa acuosa y una capa orgánica. El producto resultante del procesamiento del sustrato está diseñado para ser no polar, por lo que se disolverá preferiblemente en la capa orgánica, y la medición por espectrometría de masas (MSMS) se realiza en una alícuota de esta fase orgánica. Una fracción de sustrato no procesado permanece en la capa acuosa y no se introduce en el espectrómetro de masas. Este proceso reduce considerablemente la señal de fondo del ensayo.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A.-RAVEGALIA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Llic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Los estándares internos y los productos generados por las enzimas se miden mediante un análisis por inyección de flujo con espectrometría de masas en tándem (FLA-MSMS) utilizando la monitorización de reacción múltiple (MRM). Las actividades enzimáticas (A_0) se expresan como picomoles (pmol) por hora (h) y por litro (l), y se calculan a partir del ratio de los picos de cada producto medido y de su estándar interno asociado, así como a partir de las concentraciones conocidas del estándar interno utilizando la fórmula que se incluye a continuación:

$$A_0 = \{ RRF * (P/IS) * [IS] * V \} / (3.1 * t)$$

En esta ecuación, P/IS es la proporción entre la intensidad del producto y la del estándar interno, [IS] es la concentración del estándar interno en el ensayo expresado en micromoles. V es el volumen del ensayo expresado en microlitros y t es el tiempo de incubación del ensayo en horas. La ecuación parte del supuesto de que una disco de 3.2 mm perforado de una muestra de sangre seca contiene 3.1 µl de sangre. RRF es el factor de respuesta relativo que puede suponerse igual a 1.0, a menos que se determine de forma independiente. Si se desea, puede utilizarse un RRF para alinear los instrumentos de espectrometría de masas (MSMS) dentro de un laboratorio o entre laboratorios distintos. Los datos brutos del MSMS se procesan utilizando el software Neolynx (TOD MSMS y Xevo TOD MSMS) y el software Simplicity™ (QSight™ MD). El software del instrumento proporciona las intensidades del producto (P), ajustadas por el factor de respuesta relativa (RRF), y del estándar interno (IS) que, a continuación, pueden exportarse para realizar otros cálculos.

CONTENIDO DEL KIT

Cada kit NeolSD MSMS contiene reactivos para 960 ensayos.

El kit consta de cuatro paquetes, P1 1/2, P1 2/2, P2 y P3, debido a las diferentes condiciones de entrega. Los componentes deben almacenarse del modo que se explica a continuación y conforme con lo indicado en su etiqueta.

Los reactivos suministrados en los paquetes P1 1/2 y P1 2/2 están concebidos para su uso como una sola unidad, tal como se menciona en el certificado de control de calidad. No mezcle reactivos ni códigos de barras de kits que tengan diferentes números de lote.

Las fechas de caducidad de los envases sin abrir se muestran en las etiquetas externas.

Reactivos

Paquete P1 1/2

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
NeolSD Kit Controls (Controles del kit NeolSD)	3 cassettes de papel de filtro con 2 juegos de manchas de sangre seca cada uno	Los controles sin abrir son estables a una temperatura comprendida entre -30 °C y -16 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la bolsa. Una vez abiertos, los controles del kit son estables durante un máximo de 8 semanas cuando se almacenan con desecante a una temperatura comprendida entre -30 °C y -16 °C en su envase original dentro de una bolsa de plástico sellada.
C1, C2, C3		

Los valores de los controles del kit medidos por el fabricante se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo y valor medio aceptables.

Los controles del kit se fabrican a partir de sangre humana con un valor de hematocrito de entre el 45% y el 50%.

NeolSD Substrates and
Internal Standards
(Substratos y estándares
internos NeolSD)

5 viales, secos

Los substratos y los estándares internos sin abrir son estables a una temperatura comprendida entre -30 °C y -16 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial. Almacenar en ambiente oscuro en la bolsa de plástico original con desecante. Una vez reconstituídos, los substratos y los estándares internos son estables durante un máximo de 8 semanas cuando se almacenan en ambiente oscuro a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGALIA
APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02



Los substratos y los estándares internos son una mezcla de 6 substratos sintéticos, los 6 estándares internos correspondientes marcados con isotopos estables, y oleato de sodio. Los valores de los estándares internos se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el kit.

Barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras para la placa) 30 unidades
Nota: Los códigos de barras son específicos del lote.

Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote) 1 unidad

Paquete P1 Z/2

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
------------	----------	----------------------------

NeolSD Assay Buffer (Tampón del ensayo NeolSD)	1 frasco, 35 mL	El tampón sin abrir es estable a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco. Una vez abierto, el tampón del ensayo puede utilizarse durante un máximo de 8 semanas si se almacena tal como se indica en la etiqueta externa.
--	-----------------	--

La solución salina lista para usar con tampón succinato (pH 4,7) contiene acarbosa, N-acetilgalactosamina (NAG), monohidrato de ácido D-sacárico-1,4 lactona, lauroclolato de sodio y cloruro de cinc.

Paquete P2

Componente	Cantidad	Almacenamiento y caducidad
------------	----------	----------------------------

NeolSD Extraction Solution (Solución de extracción NeolSD)	1 frasco, 700 mL	La solución sin abrir es estable a una temperatura comprendida entre +2 °C y +25 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco. Una vez abierta, la solución de extracción es estable durante un máximo de 8 semanas a una temperatura comprendida entre +2 °C y +25 °C. Almacenar en ambiente oscuro.
--	------------------	--

La solución de extracción contiene acetato de etilo.

NOTA: líquido y vapores muy inflamables. Provoca irritación ocular grave. Puede provocar somnolencia o vértigo. La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel.

Neo MSMS Flow Solvent (Solvente de flujo Neo MSMS)	1 frasco, 800 mL	
--	------------------	--

El solvente sin abrir es estable a una temperatura comprendida entre +2 °C y +30 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco. Una vez abierto, el solvente de flujo es estable durante un máximo de 8 semanas en condiciones ambiente de laboratorio. Mantener alejado de fuentes de calor y de la luz solar.

El solvente de flujo listo para usar contiene acetilnitrilo, agua y ácido fórmico.

NOTA: líquido y vapores muy inflamables. Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación. Provoca irritación ocular grave.

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO



ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02



El método de muestreo por MSMS incluye ciclos de lavado entre cada muestra. Asegúrese de que el frasco de la solución de lavado contenga al menos 500 mL de solución de lavado antes de comenzar el ensayo.

Lavado de sellos para Acquity UPLC: mezcla de acetnitrilo y agua en una proporción de 10:90. Asegúrese de que el frasco de la solución de lavado contenga al menos 500 mL de solución de lavado de sellos antes de comenzar el ensayo.

TOMA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

Para el cribado neonatal es preferible tomar una muestra de sangre mediante punción en el talón con aplicación directa en un papel de filtro [3]. Si no se aplica la muestra directamente sobre el papel de filtro (es decir, no se utiliza el método de referencia), no utilice tubos ni tubos capilares de EDTA o citrato para recoger la sangre.

Consulte las normalivas de carácter local para conocer los tiempos y las tomas de muestras de cribado adecuados.

Los métodos basados en muestras de sangre seca requieren una obtención, manipulación y transporte adecuados. La técnica de toma de muestras se describe con detalle en normas y directrices, como la norma CLSI NBS01-A6 [3]. En ellas puede recomandarse el plazo de tiempo en el que debe recogerse la sangre para efectuar un cribado neonatal (la recomendación de la norma CLSI se refiere a la recogida de la muestra en 24 horas después del parto).

La información identificada en el dispositivo de toma de muestras debe completarse completamente.

Algunos laboratorios de cribado pueden solicitar información adicional en el dispositivo de toma de muestras; por ejemplo si el bebé fue pretérmino o postérmino y, en este caso, en qué grado, si fue un parto gemelar, información acerca de la alimentación y posibles antibióticos, y si se realizó alguna transfusión de sangre. Consulte las normalivas de carácter local y las políticas institucionales para conocer las desviaciones con respecto a la información mínima necesaria sobre el dispositivo de toma de muestras.

Estabilidad de las muestras

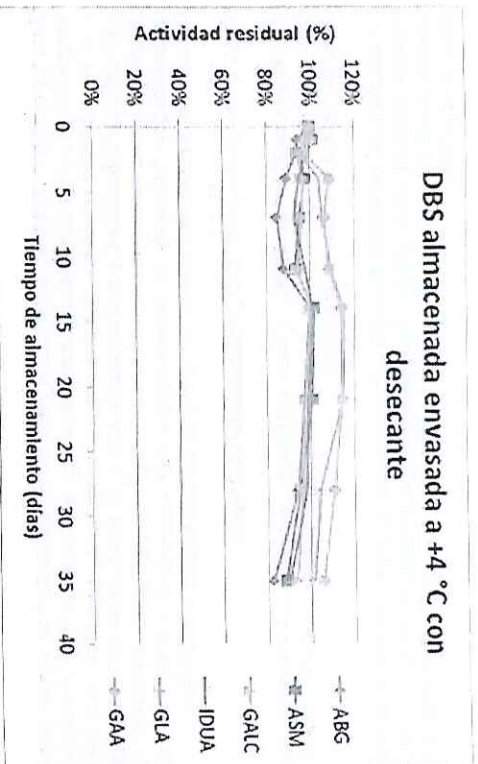
Se debe prestar especial atención a las condiciones de almacenamiento y transporte de las muestras de sangre seca (manchas de sangre seca o DBS). El almacenamiento de muestras en ambientes con temperatura y humedad elevadas aumenta el riesgo de obtener falsos positivos en el cribado. Para el almacenamiento a largo plazo, las muestras deben conservarse preferiblemente a -20 °C y protegerse de la humedad [3].

La influencia de la duración, humedad y temperatura de almacenamiento en la actividad de LSD se ha estudiado con varias muestras de sangre completa seca de adultos². En los gráficos siguientes se muestran los resultados de una muestra con un nivel de actividad normal a +4 °C (tanto abierta como envasada en una bolsa con desecante precintada), a +21 °C y una HR de entre el 25% y el 70%, a +27 °C y una HR del 40% y a +35 °C y una

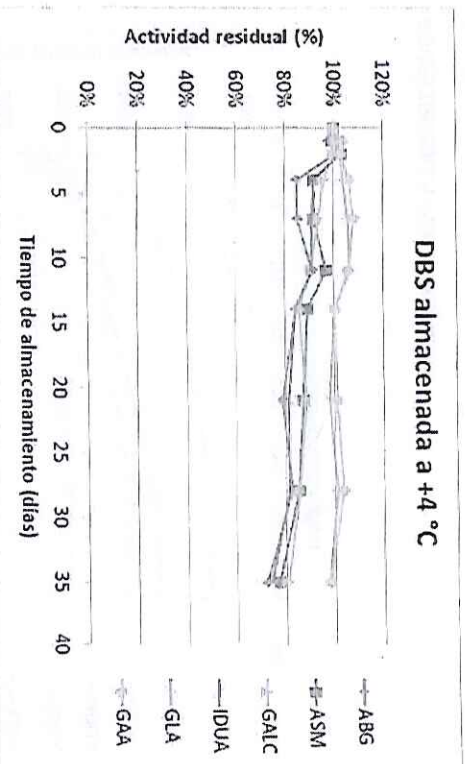
² Estudio realizado en Wallac Oy, Turku, Finlandia.

HR del 80%. Las actividades se presentan como porcentaje de la actividad del ensayo inicial.

DBS almacenada envasada a +4 °C con desecante

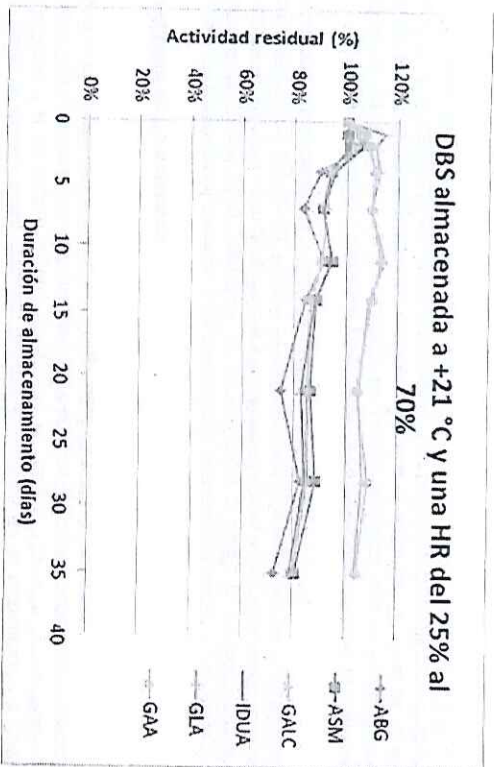


DBS almacenada a +4 °C

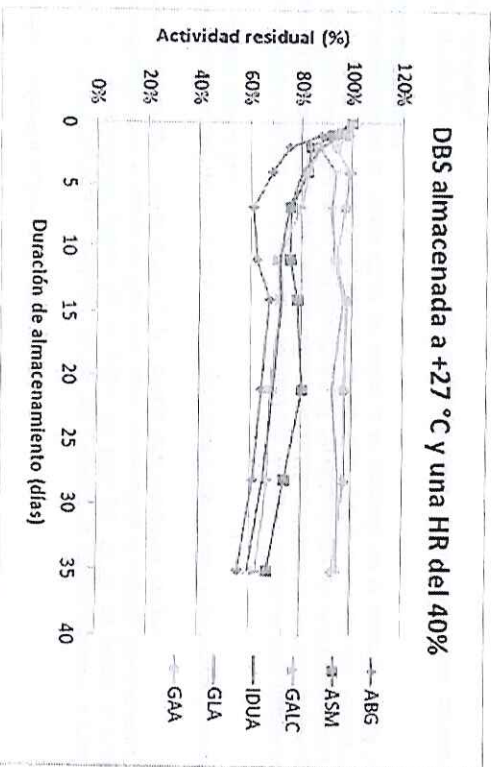


ETC INTERNACIONAL SA
 MARIELA A. RAVEGUA
 APODERADO

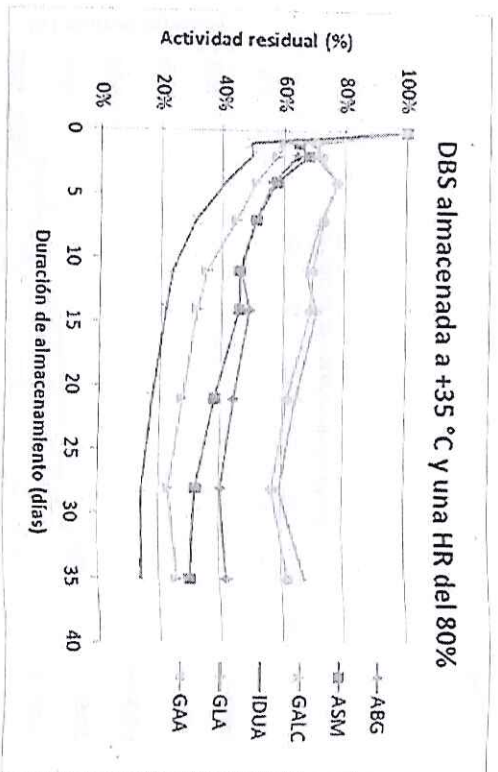
ETC INTERNACIONAL S.A.
 Lic. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N. LBT 02



15



16



13908726-3 (es)

ETC INTERNACIONAL S.A.
 MARIELA A. RAVEGA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 Lic. Daniela Górrizález
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N. LBT 02

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para diagnóstico *in vitro*.

Este kit debe ser utilizado únicamente por personal cualificado.

Este kit contiene controles fabricados a partir de componentes de sangre humana. La sangre humana se ha sometido a métodos de ensayo aprobados por la FDA o equivalentes, y se han obtenido resultados negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos anti-hepatitis C y anticuerpos anti-VIH 1 y 2. No obstante, deben seguirse todas las precauciones recomendadas para la manipulación de derivados sanguíneos. Consulte la publicación "Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories" del U.S. Department of Health and Human Services o las normas locales o nacionales.

Tratar todas las muestras como potencialmente infecciosas.

El solvente de flujo Neo MSMS contiene acetónitrilo y es altamente inflamable. Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación. Provoca irritación ocular grave. Consultar la ficha de datos de seguridad.

La solución de extracción NeoLSD contiene acetato de etilo y es altamente inflamable. Provoca irritación ocular grave. Puede provocar somnolencia o vértigo y la exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel. Consultar la ficha de datos de seguridad.

Mantener ambas soluciones alejadas del calor, así como de superficies calientes, chispas, llamas abiertas y otras fuentes de encendido. No fumar. Utilícese únicamente en una campana de humos química. Lleve prendas protectoras adecuadas, guantes y protección

ocular. En caso de contacto o de accidente, enjuague inmediatamente con abundante agua. No lo vacíe en desagües.

Todos los reactivos pueden ser irritantes.

Todos los residuos deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Consulte el manual del usuario del sistema de cribado MSMS para obtener más información sobre el funcionamiento y el mantenimiento del espectrómetro de masas.

Estabilidad de los componentes durante el uso

Reactivos líquidos:

Una vez que los substratos y los estándares internos NeolSD se han abierto y reconstituido con el tampón del ensayo NeolSD, el líquido de incubación debe almacenarse en ambiente oscuro a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C y es estable durante un máximo de 8 semanas. Después del almacenamiento refrigerado, el líquido de incubación debe alcanzarse primero a temperatura ambiente y, a continuación, debe volver a disolverse en un baño ultrasónico durante 5 minutos antes del uso.

Una vez abierto, el tampón del ensayo puede utilizarse durante un máximo de 8 semanas si se almacena tal como se indica en la etiqueta externa.

Una vez abierto, el solvente de flujo es estable durante un máximo de 8 semanas en condiciones ambiente de laboratorio. Mantener alejado de fuentes de calor y de la luz solar.

Una vez abierta, la solución de extracción puede utilizarse durante un máximo de 8 semanas si se almacena tal como se indica en la etiqueta externa. Al realizar el procedimiento del ensayo, la solución de extracción puede mantenerse expuesta a la luz, aunque debe devolverse a un ambiente oscuro una vez finalizado el procedimiento.

Controles:

Una vez abiertos, los controles del kit son estables durante un máximo de 8 semanas cuando se almacenan con desecante a una temperatura comprendida entre -30 °C y -16 °C en su envase original dentro de una bolsa de plástico sellada.

Las placas que contienen los controles del kit perforados en los pocillos pueden almacenarse a una temperatura comprendida entre +2 °C y +8 °C durante un máximo de 24 horas antes de añadir el líquido de incubación.

Preparación de los reactivos

Solvente de flujo: reserve 150 mL de solvente de flujo para la reconstitución de la muestra. Vierta 150 mL de solvente de flujo en un frasco de vidrio limpio que disponga de un tapón.

Líquido de incubación: espere a que el tampón del ensayo NeolSD alcance la temperatura ambiente antes de utilizarlo. Añada 6,6 mL de tampón del ensayo NeolSD a un vial de substratos y estándares internos NeolSD (S + IS). Introduzca en un baño ultrasónico durante 10 minutos a temperatura ambiente. Agite el vial durante 20 minutos más en un agitador de laboratorio. Nota: Evite agitar con un vortex el líquido de incubación para impedir que se forme espuma.

Solución de atenuación: mezcla de metanol y solución de extracción NeolSD en una proporción de 50:50. Prepare 100 µL de cada reacción o pocillo que desee procesar (o 10 mL por cada placa de 96 pocillos). Prepare la mezcla a temperatura ambiente en un frasco de vidrio con tampón y debidamente etiquetado. La solución de atenuación debe prepararse en el momento para el ensayo del que se trate.

Etiquetas de códigos de barras: fije las etiquetas de códigos de barras a las microplacas. Debe haber un código de barras exclusivo en las 2 microplacas con fondo en U y en 1 microplaca de pocillos profundos.

Procedimiento del ensayo

NOTA: Como el ensayo NeolSD MSMS se lleva a cabo con una incubación durante toda la noche (de 16 a 20 horas), el procedimiento siguiente se divide en las secciones del día 1 y del día 2.

Día 1

1. Prepare el líquido de incubación tal como se ha descrito antes. Precaliente la unidad incubadora-agitadora a +37 °C.

2. Trazade los controles y las muestras en los pocillos de una microplaca con fondo en U. Al principio, cada placa debe contener 2 pocillos del blanco que no presenten ninguna perforación (A1 y A2). Coloque replicados solos de los controles DBS C1, C2 y C3 después de los pocillos del blanco y los replicados solos de los controles DBS al final de la placa después de las muestras del paciente. Compruebe que todos los pocillos tengan un disco de papel de filtro, a excepción de los 2 pocillos del blanco.

Nota: Para reducir al mínimo la variación de los controles, es recomendable evitar los bordes externos de las manchas de sangre seca, así como evitar perforar en el centro de la mancha de sangre; es decir, deben perforarse un máximo de 4 discos de cada mancha de sangre seca en los casselles de control.

3. Pipete 30 µL de líquido de incubación en cada uno de los pocillos que vaya a analizar, incluidos los 2 pocillos del blanco.

4. Cubra la microplaca o las microplacas con una lámina adhesiva de aluminio para microplacas, de manera que quede bien cerrada. Coloque la microplaca en el incubador-agitador precalentado.

5. Incube durante 18 ± 2 horas en un incubador-agitador a $+37^\circ\text{C}$ y a 400 rpm.

Nota: Anote la hora de inicio de la incubación, pues el tiempo de incubación total se necesita para calcular la actividad enzimática.

Día 2

Nota: Los pasos del 6 al 11 que se incluyen a continuación deben llevarse a cabo bajo una campana de humos química para limitar la exposición a los humos del solvente orgánico.

6. Prepare la solución de atenuación tal como se ha descrito antes.

7. Extraiga la placa o las placas del incubador y anote la hora a la que se ha detenido la incubación. Retire con cuidado la tapa de la lámina adhesiva de aluminio evitando derrames.

8. Aténue la reacción añadiendo 100 μL de la solución de atenuación a cada pocillo del ensayo. Mezcle el contenido de cada pocillo aspirando y dispensando 10 veces.

Nota: Apague el incubador-agitador, pues es preciso que se enfríe a temperatura ambiente para realizar el siguiente paso.

Nota: El paso de atenuación debe llevarse a cabo en el transcurso de la media hora siguiente a la extracción de la placa del incubador-agitador.

9. Transfiera todo el líquido de cada pocillo al pocillo correspondiente de una placa de pocillos profundos, sin arrastrar la perforación de la mancha de sangre seca.

Nota: Asegúrese de que el líquido se deposite en el fondo de cada pocillo de la placa de pocillos profundos.

10. Añada 400 μL de solución de extracción NeolSD a cada pocillo.

11. Añada 200 μL de agua (CLRW, CLSI) a cada pocillo. Mezcle el contenido de cada pocillo aspirando y dispensando 20 veces. Cubra cada placa de pocillos profundos con una lámina adhesiva de aluminio.

12. Centrifugue la placa o las placas de pocillos profundos cubiertas durante 5 minutos a 700 x g, $\pm 10\%$.

Nota: Los pasos del 13 al 15 que se incluyen a continuación deben llevarse a cabo bajo una campana de humos química para limitar la exposición a los humos del solvente orgánico.

13. El contenido de los pocillos de la placa se habrá separado en una capa orgánica superior y una capa acuosa inferior. Transfiera 50 μL de la capa orgánica superior a los

pocillos correspondientes de una microplaca con fondo en U. Tenga cuidado de no tocar la capa acuosa.

14. Sigue el contenido de la placa o las placas en el evaporador utilizando corrientes de aire o nitrógeno limpios y secos a $+40^\circ\text{C}$, durante aproximadamente 5 minutos, hasta que todos los pocillos estén completamente secos.

15. Añada 100 μL de solvente de flujo a cada pocillo. Cubra cada placa con una cubierta adhesiva para microplacas.

16. Cargue la placa o las placas en el incubador-agitador y, posteriormente, agite a 400 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente.

17. Extraiga la placa o las placas del incubador-agitador y cárguelas en el sistema de cribado MSMS, manteniendo la cubierta o las cubiertas adhesivas en su posición. Ejecute el método de análisis MSMS tal como lo ha configurado el representante de servicio de PerkinElmer. El análisis MSMS debe realizarse en las 24 horas siguientes a la agitación (paso 16).

NOTAS DE PROCEDIMIENTO

1. Para usar este kit correctamente, es necesario leer detenidamente este folleto y los manuales de usuario de MSMS Screening System.

2. Los controles del kit, los estándares internos, los substratos y el tampón del ensayo suministrados con este kit están pensados para utilizarlos como una sola unidad, tal como se menciona en el certificado de control de calidad. No mezcle reactivos ni códigos de barras de kits que tengan diferentes números de lote. No use los reactivos de un kit después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del mismo.

3. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo puede afectar a los resultados.

4. Manipule las placas con precaución para que los discos no se salgan de los pocillos. Intente no posar la placa con fuerza y tenga cuidado de que las placas no choquen, sobre todo antes de añadir el líquido de incubación.

5. Todos los pasos que incluyen la solución de extracción NeolSD deben llevarse a cabo bajo una campana de humos química para reducir a un mínimo la exposición del operador a los humos.

6. Tenga cuidado de no tocar la capa acuosa inferior mientras transfiere la capa orgánica superior a la microplaca con fondo en U, pues las dos capas no deben mezclarse.

7. Se recomienda inyectar los pocillos de solvente de flujo antes del ensayo para equilibrar el sistema en caso necesario.

8. Los ajustes de lavado para el TOD MSMS Screening System deben ser 2 lavados de jeringa de 100 μL seguidos de 2 lavados de 100 μL del sistema donde se analizará la muestra. Los ajustes de lavado para el Xevo TOD MSMS Screening System deben ser 500 μL de lavado suave y 100 μL de lavado intenso, donde tanto el tubo de lavado intenso como el de lavado suave deben ser los correspondientes fillos deben encofilarse

Lic. Daniela González

Dirección Técnica

Biotecnología - Biología Molecular

M.N. LBT 02

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVECCHIA
APODERADO

en el mismo frasco de solución de lavado. Los ajustes de lavado en el método LC para el QSiight MD Screening System deben ser Clean Valve Flow Rate de 20 µL/s, Valve Clean Solvent 1 & 2 con un volumen de 80 µL, donde tanto el tubo de lavado intenso como el de lavado suave con sus correspondientes filtros se encuentran en el mismo frasco de solución de lavado y Post Clean Solvent 1 se ha ajustado a 1. El lavado de juntas del Xevo TQD Screening System debe realizarse conforme a las instrucciones del fabricante.

9. El automuestreador debe mantenerse a temperatura ambiente.

CÁLCULO DE RESULTADOS

La actividad enzimática se calcula dividiendo las intensidades medidas del producto enzimático entre las de los estándares internos en la muestra final analizada conforme a la siguiente ecuación:

$$\text{actividad enzimática} = \frac{\text{intensidad del producto}}{\text{intensidad del IS}} \times \frac{\left(\frac{\text{concentración del IS } x}{\text{volumen de sangre } x} \right) \times \text{RRF}}{\left(\frac{\text{volumen de incubación}}{\text{tiempo de incubación}} \right)}$$

donde las intensidades del producto y del IS se expresan en recuentos del instrumento MSMS, la concentración del IS se expresa en µM, los volúmenes de sangre y del IS se expresan en µL y el tiempo de incubación se expresa en horas. Las constantes de la ecuación son el volumen del IS (30 µL) y el volumen de sangre (3.1 µL). Si se desea, puede utilizarse un factor de respuesta relativo (RRF) para alinear los instrumentos de espectrometría de masas (MSMS) dentro de un laboratorio o entre laboratorios distintos. Asegúrese de que las concentraciones de los IS (concentraciones de los estándares internos) se corresponden con las indicadas en el certificado de control de calidad específico del lote.

Después de calcular la actividad enzimática para cada pocillo, el promedio de blancos de cada placa (A1–A2) se resta de las actividades del control y de la muestra para obtener el resultado relativo a los controles y a las muestras.

Antes de analizar los resultados de ensayo de las muestras, el usuario debe llevar a cabo los pasos siguientes:

- Para verificar que el instrumento MSMS funciona de manera robusta durante las inyecciones de muestras individuales, se recomienda monitorizar los perfiles del cromatograma iónico total (TIC) y los niveles de intensidad de los IS en las series de ensayos realizadas. Para este procedimiento, es preciso comprobar el perfil de TIC esperado conforme a la directriz CLSI NBS04-A [4], y la señal para los estándares internos debe encontrarse en el intervalo recomendado por el personal técnico de PerkinElmer en el momento de instalar el instrumento o de la implementación del kit. Si el perfil de TIC no es aceptable o si los recuentos de estándares internos se encuentran fuera de los límites aceptables, es preciso repetir el ensayo para la muestra de ese pocillo.

Los resultados de actividad relativos a los controles del kit NeolSD deben monitorizarse para garantizar que el ensayo está funcionando correctamente.

Control de calidad

Se recomienda el uso de muestras de control para cerciorarse de la validez de los resultados día a día. Los controles deben realizarse por duplicado en cada placa. El kit NeolSD incluye controles a tres niveles diferentes. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo medio y aceptable para los controles C2 y C3. La media establecida debe estar en ± 2 desviaciones estándar de los valores indicados en el certificado de control de calidad. El intervalo aceptable para el control C1 se establece en el certificado de control de calidad. Tenga en cuenta que el límite no debe ser superior al valor de corte establecido en el laboratorio.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Se conocen las siguientes causas de resultados anómalos en el ensayo analítico:

- muestra que no esté impregnada de sangre uniformemente
- discos de muestras perforados demasiado cerca del borde de la mancha de sangre
- discos de muestras perforados en el centro de la mancha de sangre
- muestras que se han tomado mal: por ejemplo, si se masajea o aprieta excesivamente el sitio de punción, podría producirse la hemólisis de la muestra o la mezcla de líquidos lisulares con la muestra. El recubrimiento de la muestra con sucesivas gotas de sangre puede afectar a los resultados medidos.
- muestras secadas incorrectamente, por ejemplo, calentar o apilar dispositivos de recogida de muestras durante el proceso de secado
- la humedad y el vapor o la exposición a la luz solar directa son perjudiciales para la muestra de sangre seca
- manchas de sangre que no se eluyen debido al deterioro de la muestra
- contaminación del papel de filtro de la mancha de sangre, por ej. con materia fecal
- se ha demostrado que las pacientes con la enfermedad de Fabry pueden presentar una actividad normal de la enzima GLA al nacer, pero desarrollar síntomas en un momento posterior [5]

Consultar también la sección "NOTAS DE PROCEDIMIENTO".

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DEL ENSAYO*

Las características analíticas del kit NeolSD MSMS se han demostrado utilizando el QSiight 210 MD Screening System, n.º de ref. BC004945 (aquí, QSiight), el TQD MSMS Screening System, n.º de ref. 1445-006 (aquí, TOD) y el Xevo TQD MSMS Screening System, n.º de ref. 1445-0090 (aquí, Xevo).

* Estudios realizados en PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, EE. UU.

Precisión

La precisión en múltiples lotes del kit y sistemas de cribado MSMS se determinó de acuerdo con el documento EP05-A3 del CLSI [9].

La variación del ensayo NeolSD MSMS se determinó mediante muestras de mancha de sangre seca. El estudio de precisión Qsight se realizó con 54 placas medidas durante 22 días laborables con 3 lotes del kit y 3 instrumentos Qsicht, donde cada placa tenía 2 replicados por muestra. El número total de mediciones fue de 108 por muestra. Se utilizó el análisis de la varianza para calcular los componentes de la varianza (tabla 2).

Tabla 2. Repetibilidad y variación dentro del laboratorio, entre lotes y total, determinadas para el ensayo NeolSD MSMS utilizando el sistema Qsight (actividad enzimática en $\mu\text{mol/L/h}$).

ABG	n	Media		Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Variación total	
		$\mu\text{mol/L/h}$	Desv. est.	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	108	1.05	0.11	10.7	0.24	22.7	0.02	2.4	0.24	22.8	
2	108	2.33	0.30	13.0	0.38	16.5	0.11	4.8	0.40	17.2	
3	108	6.56	0.71	10.8	0.93	14.1	0.19	2.8	0.95	14.4	
4	108	13.0	1.21	9.30	1.73	13.3	0.50	3.9	1.80	13.9	
5	108	14.7	2.35	15.9	2.97	20.2	0.29	2.0	2.99	20.3	

ASM	n	Media		Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Variación total	
		$\mu\text{mol/L/h}$	Desv. est.	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	108	0.56	0.06	10.0	0.08	14.0	0.02	3.9	0.08	14.5	
2	108	1.12	0.09	8.1	0.11	9.6	0.05	4.1	0.12	10.4	
3	108	3.47	0.24	6.9	0.27	7.7	0.09	2.5	0.28	8.1	
4	108	7.40	0.71	9.6	0.83	11.2	0.25	3.3	0.86	11.7	
5	108	12.2	1.13	9.3	1.32	10.9	0.40	3.3	1.38	11.4	

GALC	n	Media		Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Variación total	
		$\mu\text{mol/L/h}$	Desv. est.	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	108	0.27	0.03	10.1	0.04	13.2	0.01	2.1	0.04	13.4	
2	108	0.56	0.05	8.3	0.07	12.6	0.02	3.6	0.07	13.1	
3	108	2.58	0.18	7.1	0.19	7.3	0.02	0.8	0.19	7.4	
4	108	4.74	0.24	5.1	0.30	6.4	0.03	0.6	0.30	6.4	
5	108	7.75	0.78	10.0	0.82	10.5	0.34	4.4	0.89	11.4	

IDUA	n	Media		Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Variación total	
		$\mu\text{mol/L/h}$	Desv. est.	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	108	0.76	0.11	15.1	0.12	15.6	0.02	2.3	0.12	15.8	
2	108	1.33	0.12	9.1	0.18	13.5	0.03	2.4	0.18	13.7	
3	108	2.71	0.20	7.2	0.25	9.2	0.09	3.3	0.26	9.7	
4	108	7.75	0.55	7.0	0.69	8.9	0.04	0.5	0.69	8.9	
5	108	16.4	1.78	10.8	2.01	12.2	0.34	2.1	2.04	12.4	

GLA	n	Media		Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Variación total	
		$\mu\text{mol/L/h}$	Desv. est.	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	108	1.03	0.11	10.7	0.16	15.9	0.03	2.6	0.17	16.1	
2	108	2.46	0.19	7.5	0.26	10.4	0.04	1.7	0.26	10.5	
3	108	6.44	0.49	7.6	0.64	9.9	0.01	0.2	0.64	9.9	
4	108	12.2	0.58	4.8	0.95	7.8	0.20	1.6	0.97	7.9	
5	108	17.6	1.15	6.5	1.27	7.2	0.15	0.8	1.28	7.3	

GAA	n	Media		Repetibilidad		Dentro del laboratorio		Entre lotes		Variación total	
		$\mu\text{mol/L/h}$	Desv. est.	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	108	0.95	0.08	8.4	0.12	12.7	0.02	1.7	0.12	12.8	
2	108	2.80	0.22	7.8	0.24	8.5	0.05	1.7	0.24	8.7	
3	108	8.01	0.55	6.9	0.58	7.2	0.11	1.4	0.59	7.3	
4	108	17.1	1.76	10.3	1.95	11.4	0.29	1.7	1.97	11.5	
5	108	24.7	1.54	6.2	1.81	7.3	0.23	0.9	1.82	7.4	

Par
ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

[Signature]
ETC INTERNACIONAL S.A.
 Lic. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N. LBT 02

La repetibilidad y la variación del ensayo NeolSD MSMS dentro del laboratorio se determinó mediante muestras de mancha de sangre seca. Los estudios de precisión con el TOD y el Xevo se realizaron con 40 placas medidas durante 20 días laborables, donde cada placa tenía 2 replicados por muestra. El número total de mediciones fue de 80 por muestra. Las muestras se midieron en los dos sistemas MSMS, a saber, el TOD y el Xevo, y se utilizó el análisis de la varianza para calcular los componentes de la varianza en el caso del TOD y del Xevo, respectivamente (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Repetibilidad y variación dentro del laboratorio determinadas para el ensayo NeolSD MSMS utilizando el TOD (actividad enzimática en $\mu\text{mol/L/h}$).

ABG	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.15	0.20	17.6	0.26	22.3
2	80	2.00	0.26	13.1	0.26	13.1
3	80	7.59	0.96	12.6	0.96	12.6
4	80	12.4	2.00	16.2	2.04	16.5
5	80	19.0	2.01	10.6	2.14	11.3

ASM	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	0.90	0.14	15.1	0.15	17.0
2	80	1.90	0.18	9.7	0.19	9.9
3	80	8.51	0.84	9.9	0.91	10.7
4	80	13.5	1.28	9.5	1.39	10.3
5	80	21.0	1.75	8.3	1.93	9.2

GALC	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	0.44	0.10	23.1	0.10	23.1
2	80	0.50	0.07	14.2	0.08	15.6
3	80	2.32	0.25	10.7	0.27	11.6
4	80	4.13	0.70	16.8	0.75	18.3
5	80	5.63	0.59	10.4	0.63	11.1

IDUA	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	0.94	0.14	15.5	0.16	17.3
2	80	1.79	0.17	9.7	0.18	10.3
3	80	7.23	0.60	8.3	0.60	8.3
4	80	11.9	1.46	12.3	1.47	12.4
5	80	16.1	1.15	7.1	1.18	7.3

GLA	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.20	0.15	12.6	0.18	15.3
2	80	2.13	0.18	8.4	0.22	10.3
3	80	8.41	0.79	9.4	0.82	9.7
4	80	13.8	1.67	12.1	1.85	13.4
5	80	19.7	1.58	8.0	1.69	8.6

GAA	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.29	0.19	14.8	0.21	16.3
2	80	2.53	0.21	8.3	0.23	9.0
3	80	10.2	0.78	7.7	0.78	7.7
4	80	16.5	1.85	11.3	1.95	11.9
5	80	22.3	1.49	6.7	1.53	6.9

Tabla 4. Repetibilidad y variación dentro del laboratorio determinadas para el ensayo NeolSD MSMS utilizando el Xevo (actividad enzimática en $\mu\text{mol/L/h}$).

ABG	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.15	0.20	17.6	0.26	22.3
2	80	2.00	0.26	13.1	0.26	13.1
3	80	7.59	0.96	12.6	0.96	12.6
4	80	12.4	2.00	16.2	2.04	16.5
5	80	19.0	2.01	10.6	2.14	11.3

ASM	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	0.88	0.14	15.7	0.16	18.5
2	80	1.89	0.18	9.5	0.18	9.5
3	80	8.49	0.81	9.5	0.90	10.5
4	80	13.4	1.29	9.6	1.46	10.8
5	80	21.0	1.77	8.5	1.89	9.0

GALC	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	0.43	0.09	22.2	0.09	22.2
2	80	0.48	0.06	12.7	0.07	14.5
3	80	2.31	0.26	11.2	0.28	12.0
4	80	4.11	0.70	17.1	0.75	18.2
5	80	5.62	0.59	10.5	0.61	10.8

IDUA	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.03	0.17	16.5	0.18	17.9
2	80	1.96	0.20	10.0	0.20	10.1
3	80	7.91	0.62	7.8	0.62	7.8
4	80	13.0	1.62	12.5	1.65	12.7
5	80	17.6	1.19	6.8	1.28	7.3

GLA	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.17	0.15	12.5	0.18	15.4
2	80	2.07	0.17	8.2	0.21	10.3
3	80	8.23	0.77	9.3	0.82	9.9
4	80	13.5	1.62	12.0	1.79	13.2
5	80	19.3	1.52	7.9	1.63	8.5

GAA	n	Media	Repetibilidad		Dentro del laboratorio	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	80	1.39	0.2	14.4	0.23	16.8
2	80	2.72	0.23	8.3	0.28	10.3
3	80	10.9	0.85	7.8	0.94	8.6
4	80	17.6	1.99	11.3	2.17	12.3
5	80	23.9	1.65	6.9	2.04	8.6

ETC INTERNACIONAL SA
 MARIELA A. RAVEGALIA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL SA.
 Lic. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N. IRT 02

La variación entre lotes del ensayo NeolSD MSMS se determinó mediante muestras de mancha de sangre seca utilizando tres lotes del kit. El estudio se realizó con 15 placas medidas durante 5 días laborables, donde cada placa tenía 5 replicados por muestra. El número total de mediciones fue de 150 por muestra. Las muestras se midieron en los dos sistemas MSMS, a saber, el TOD y el Xevo (tabla 5), y se utilizó el análisis de la varianza para calcular los componentes de la varianza en el caso del TOD y del Xevo, respectivamente.

Tabla 5. Variación entre lotes determinada para el ensayo NeolSD MSMS utilizando el TOD y el Xevo (actividad enzimática en $\mu\text{mol/L/h}$).

ABG	n	Media	Entre lotes		Total	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	150	1.13	0.06	5.1	0.16	14.4
2	150	2.04	0.12	5.8	0.27	13.3
3	150	7.75	0.07	0.9	0.94	12.2
4	150	12.8	1.01	7.9	2.16	16.8
5	150	19.4	1.31	6.8	2.75	14.2

ASM	n	Media	Entre lotes		Total	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	150	0.94	0.03	3.0	0.11	11.5
2	150	2.01	0.09	4.4	0.23	11.6
3	150	9.04	0.22	2.4	0.84	9.3
4	150	14.5	0.79	5.5	1.62	11.2
5	150	22.1	1.16	5.2	2.29	10.3

GALC	n	Media	Entre lotes		Total	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	150	0.45	0.02	3.3	0.14	30.9
2	150	0.50	0.02	3.8	0.08	15.4
3	150	2.33	0.07	3.0	0.33	14.0
4	150	4.06	0.05	1.2	0.52	12.9
5	150	5.58	0.11	2.0	0.71	12.7

IDUA	n	Media	Entre lotes		Total	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	150	0.92	0.06	6.1	0.14	15.3
2	150	1.80	0.02	1.2	0.19	10.5
3	150	7.17	0.27	3.8	0.77	10.7
4	150	11.6	0.37	3.2	1.25	10.8
5	150	15.8	0.23	1.4	1.43	9.0

GLA	n	Media	Entre lotes		Total	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	150	1.13	0.08	7.4	0.15	13.5
2	150	2.05	0.08	4.1	0.21	10.2
3	150	7.97	0.24	3.0	0.73	9.1
4	150	13.1	0.64	4.9	1.35	10.3
5	150	18.6	0.50	2.7	1.59	8.5

GAA	n	Media	Entre lotes		Total	
			Desv. est.	CV%	Desv. est.	CV%
1	150	1.29	0.04	3.4	0.16	12.4
2	150	2.57	0.03	1.1	0.22	8.6
3	150	10.4	0.22	2.1	0.89	8.6
4	150	16.6	0.11	0.7	1.33	8.0
5	150	22.6	0.19	0.8	1.54	6.8

Linealidad

La linealidad se determinó de acuerdo con el documento EP06-A del CLSI [10] utilizando el QSight, el TOD y el Xevo.

Para las seis enzimas, el método ha demostrado ser lineal, tal como se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Intervalos lineales determinados para el ensayo NeolSD MSMS utilizando el QSight, el TOD y el Xevo.

Enzima	QSight		TOD		Xevo	
	Limite inferior del intervalo lineal ($\mu\text{mol/L/h}$)	Limite superior del intervalo lineal ($\mu\text{mol/L/h}$)	Limite inferior del intervalo lineal ($\mu\text{mol/L/h}$)	Limite superior del intervalo lineal ($\mu\text{mol/L/h}$)	Limite inferior del intervalo lineal ($\mu\text{mol/L/h}$)	Limite superior del intervalo lineal ($\mu\text{mol/L/h}$)
ABG	0.39	20.0	0.29	20.1	0.27	19.1
ASM	0.09	13.8	0.02	20.5	0.09	20.0
GALC	0.18	7.75	0.04	6.3	0.03	6.1
IDUA	0.08	22.3	0.05	17.2	0.05	18.8
GLA	0.60	20.4	0.26	20.9	0.26	20.3
GAA	0.11	25.3	0.05	24.2	0.05	26.2

ETC INTERNACIONAL SA
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Limite inferior de detección

Los límites de blanco, detección y cuantificación se determinaron de acuerdo con el documento CLSI EP17-A2 [11].

El límite de blanco (LoB) del kit NeOLSD MSMS se define como el percentil 95 de una distribución de muestras de blanco. El LoB para el QSight se calculó con 73 determinaciones. El LOD utilizando el QSight está basado en 75 determinaciones de muestras de bajo nivel. El LoB para el Xevo se calculó con 120 determinaciones. El límite de detección (LoD) utilizando el TOD y el Xevo está basado en 150 determinaciones de muestras de bajo nivel.

El límite de blanco y el límite de detección determinados en el QSight, el TOD y el Xevo se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. LoB y LOD determinados para el ensayo NeOLSD MSMS utilizando el QSight, el TOD y el Xevo.

Enzima	QSight		TOD		Xevo	
	LoB (µmol/L/h)	LoD (µmol/L/h)	LoB (µmol/L/h)	LoD (µmol/L/h)	LoB (µmol/L/h)	LoD (µmol/L/h)
ABG	0.114	0.79	0.165	0.63	0.152	0.56
ASM	0.046	0.16	0.110	0.27	0.065	0.21
GALC	0.120	0.20	0.106	0.34	0.074	0.32
IDUA	0.044	0.13	0.059	0.24	0.054	0.24
GLA	0.519	0.80	0.476	0.97	0.426	0.92
GAA	0.080	0.31	0.073	0.39	0.056	0.44

El límite de cuantificación (LoQ) determinado en el QSight, el TOD y el Xevo se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. LoQ determinado para el ensayo NeOLSD MSMS utilizando el QSight, el TOD y el Xevo.

Enzima	QSight	TOD	Xevo
	LoQ (µmol/L/h)	LoQ (µmol/L/h)	LoQ (µmol/L/h)
ABG	0.79	0.69	0.67
ASM	0.16	0.90	0.88
GALC	0.20	0.34	0.32
IDUA	0.19	0.44	0.47
GLA	0.80	0.97	0.92
GAA	0.31	0.63	0.63

Interferencia

El kit NeOLSD MSMS se evaluó con el fin de determinar posibles interferencias de acuerdo con el documento EP07-A2 [12].

Las sustancias que interfieren potencialmente con el análisis MSMS (solapamientos de masa ± 1 Da de los anillos diana) se estudiaron a diferentes concentraciones en el solvente de flujo utilizando el método de ensayo FIA-MSMS. Se constató que las sustancias no interfieren con el análisis MSMS (tabla 9) a las concentraciones señaladas.

Tabla 9. Resultados relativos a la interferencia de los solapamientos de masa potencialmente

Sustancia analizada	Interferencia potencial PM	Anillo NeOLSD correspondiente	Masa exacta correspondiente de NeOLSD	Concentración de la sustancia analizada (µmol/L)
Parloprazol	383.08	P ABG	383.34	1.1, 3.3 y 10
Meropenem	383.15	P ABG	383.34	
Felodipina	383.07	P ABG	383.34	0.08, 1.1, 3.3 y 10
Ceftriaxona (pico M+2)	390.15	IS ABG	390.36	
S-(5'-adenosil)-L-melionina	398.14	P ASM	397.36	1.1, 3.3 y 10
PTH-(E-ferillicocarbamil)-histina	398.12	P ASM	397.36	
Sulfasalazina/sulfadiazina	398.07	P ASM	397.36	1.1, 3.3, 10 y 754
Ferfenazina (pico M+2)	405.15	IS ASM	404.40	
Lisinopril	405.23	IS ASM	404.40	1.1, 3.3 y 10
Miconazol (pico M+2)	415.98	IS GALC	416.40	
Espironolactona	416.20	IS GALC	416.40	
Calcitriol	416.33	IS GALC	416.40	
Dompidona	425.16	P IDUA	425.23	1.1, 3.3, 10 y 124
Kanamicina	484.24	P GLA	483.27	

Las sustancias que potencialmente interferían con el ensayo se añadieron a la mancha de sangre total con tres actividades enzimáticas de TAL (deficiente, valor de corte y normal). Se constató que las sustancias indicadas en la tabla 10 no interfieren con el ensayo a la concentración señalada.

Tabla 10. Sustancias que, según se constató, no interfieren con el ensayo NeOLSD MSMS.

Sustancia analizada	Concentración añadida de la sustancia analizada (en sangre)
Bilirrubina (no conjugada)	10 mg/dL
Bilirrubina (conjugada)	15 mg/dL
Albumina (HSA; de suero humano)	2.5 g/dL
Heparina (sódica)	7500 unidades USP/dL
Paracetamol	5.5 mg/dL
Calcitriol	10.5 µg/dL
Digluconato de clohexidina	0.04%

En este estudio, se identificaron los siguientes interferentes potenciales (y enzimas afectadas).

Interferencia de EDTA en la actividad de ASM: se constató que concentraciones de EDTA superiores a 0,04 mg/dL interfieren con el ensayo disminuyendo la actividad de ASM y pueden dar lugar a un resultado de cribado falso positivo para una muestra con una actividad de ASM cercana al valor de corte.

Interferencia del citrato en la actividad de ABG y ASM: se constató que el citrato interfiere con el ensayo aumentando la actividad medida de ABG y disminuyendo la actividad medida de ASM. Las concentraciones de citrato superiores a 1,6 g/dL pueden dar lugar a un resultado de cribado falso negativo en una muestra con una actividad medida de ABG cercana al valor de corte. Asimismo, las concentraciones de citrato superiores a 0,8 g/dL pueden dar lugar a un resultado de cribado falso positivo en una muestra con una actividad medida de ASM cercana al valor de corte.

Interferencia de la hemoglobina en la actividad de ABG y ASM: se constató que la hemoglobina añadida de forma libre (debido a un neonato hemolítico) interfiere en las actividades de ABG y de ASM a concentraciones añadidas superiores a 13 g/dL aumentando las actividades de ABG y de ASM. Las muestras deficientes que se encuentran claramente por debajo el valor de corte siguen clasificándose como deficientes. Asimismo, la interferencia de la hemoglobina podría dar lugar a la clasificación errónea de un paciente con un resultado de actividad de ABG o de ASM cercano al valor de corte en la categoría "normal" cuando, en realidad, este pertenecería a la categoría "deficiente". Sin embargo, las concentraciones de hemoglobina observadas en las que se constató una interferencia con la actividad de ABG y ASM se encuentran mucho más allá del intervalo de referencia endógeno para la hemoglobina que, según se ha notificado, oscila entre 1 y 2 g/dL (Apéndice D del documento EP07-A2 [12]).

Interferencia de los triglicéridos en la GAA, GLA e IDUA: se constató que Intralipid® (triglicéridos) interfiere con el ensayo aumentando las actividades medidas de GAA, GLA e IDUA. Las concentraciones de triglicéridos superiores a 0,15 g/dL con GAA y superiores a 0,30 g/dL con GLA pueden dar lugar a un resultado de cribado falso negativo en una muestra con una actividad medida de GAA o GLA cercana al valor de corte. Asimismo, las concentraciones de triglicéridos superiores a 0,75 g/dL pueden dar lugar a un resultado de cribado falso negativo en una muestra con una actividad medida de IDUA cercana al valor de corte. No obstante, se constató que las concentraciones de triglicéridos que han demostrado interferir se encuentran mucho más allá de la concentración fisiológica de triglicéridos en neonatos que, según se ha notificado, oscila entre 0,02 y 0,18 g/dL (en suero) [13], lo que corresponde a una concentración en sangre total de entre aproximadamente 0,01 y 0,09 g/dL.

Notificación de resultados

En la tabla 11 se resumen los intervalos de medición determinados para el kit NeolSD MSMS utilizando los sistemas QSight, TOD y Xevo.

Tabla 11. Resumen de los intervalos de medición determinados para el ensayo NeolSD MSMS en el QSight, el TOD y el Xevo.

Enzima	QSight	TOD	Xevo
	Intervalo de medición (µmol/L/h)	Intervalo de medición (µmol/L/h)	Intervalo de medición (µmol/L/h)
ABG	0.79 - 20.0	0.69 - 20.1	0.67 - 19.1
ASM	0.16 - 13.8	0.90 - 20.5	0.88 - 20.0
GALC	0.20 - 7.75	0.34 - 6.3	0.32 - 6.1
IDUA	0.19 - 22.3	0.44 - 17.2	0.47 - 18.8
GLA	0.80 - 20.4	0.97 - 20.9	0.92 - 20.3
GAA	0.31 - 25.3	0.63 - 24.2	0.63 - 26.2

Comparación de los métodos

La prueba de comparación de métodos se realizó midiendo un total de 230 muestras conforme al documento EP09c del CLSI [14].

Se realizó una comparación de los resultados obtenidos con muestras de sangre seca de neonatos y muestras forzadas utilizando el ensayo NeolSD en los sistemas QSight, TOD y Xevo calculando la diferencia relativa media de las muestras dentro del intervalo de medición. En la tabla 12 se muestran las diferencias relativas entre los sistemas de cribado MSMS.

Tabla 12. Diferencias relativas (%) entre los diferentes sistemas de cribado MSMS para el ensayo NeolSD.

Enzima	QSight / TOD		QSight / Xevo
	Diferencia relativa (%)		Diferencia relativa (%)
ABG	-8.4%		-6.8%
ASM	0.2%		-0.1%
GALC	-0.1%		0.2%
IDUA	-4.1%		-0.6%
GLA	9.3%		8.7%
GAA	9.5%		7.9%

VALORES ESPERADOS* E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La determinación de muestras aparentemente positivas de deficiencia de la enzima afectada se basa en el uso de un valor de corte, que distingue entre valores aparentemente negativos y aparentemente positivos.

La incidencia de la deficiencia enzimática será por naturaleza superior en algunas poblaciones que en otras. Tenga en cuenta que los valores mencionados en esta sección solo deben utilizarse como punto de referencia, ya que cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos y valores de corte de referencia.

NOTA: No use un valor de corte basado en los datos recopilados en otro lugar ni mediante otro producto de TLA que no sea el 3093-0020 NeolSD MSMS Kil.

El kit NeolSD MSMS se analizó en dos laboratorios de cribado rulinario midiendo la actividad enzimática mediante el uso del TQD MSMS Screening System (n.º de ref. 1445-006) y del Xevo TQD MSMS Screening System (n.º de ref. 1445-0090), respectivamente.

Utilizando datos de muestras de cribado rutinarias de recién nacidos, los valores de corte de las enzimas del NeolSD MSMS se determinaron calculando la actividad enzimática correspondiente a los percentiles 0,5 y 1,0.

Los percentiles calculados a partir de los resultados obtenidos de 1981 recién nacidos analizados con el Xevo se muestran en la tabla 13 que se incluye a continuación. Las muestras eran muestras de cribado rulinario.

Los valores mencionados en dicha tabla solo se aplican a este estudio.

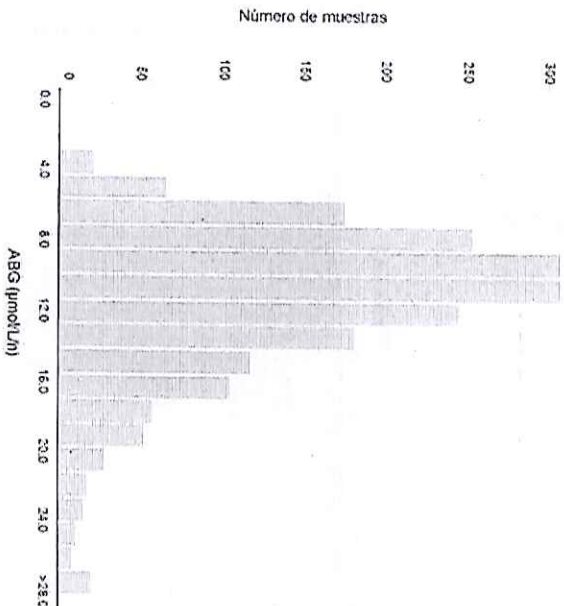
* Estudio realizado para Wellac Oy, Turku, Finlandia.

Tabla 13. Estadísticas descriptivas del estudio utilizando el Xevo

Enzima	n	Actividad enzimática (µmol/h)				
		Intervalo*	Media	Mediana	Percentiles inferiores	
					0,5	1,0
ABG	1981	2,48-52,0	11,19	10,31	3,52	3,89
ASM	1981	1,30-35,1	7,12	6,63	2,66	2,95
GALC	1981	0,30-42,2	4,68	3,91	0,79	0,97
IDUA	1981	2,06-22,1	7,06	6,75	2,52	2,86
GLA	1981	3,31-85,1	11,83	10,16	4,08	4,19
GAA	1981	1,98-37,2	9,77	9,07	3,45	3,77

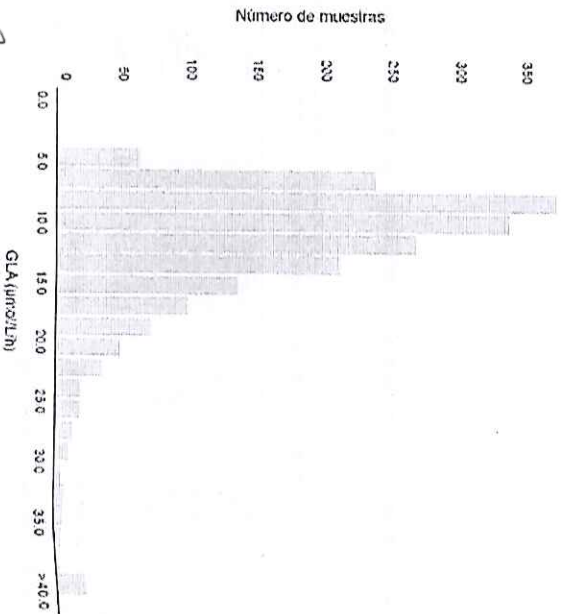
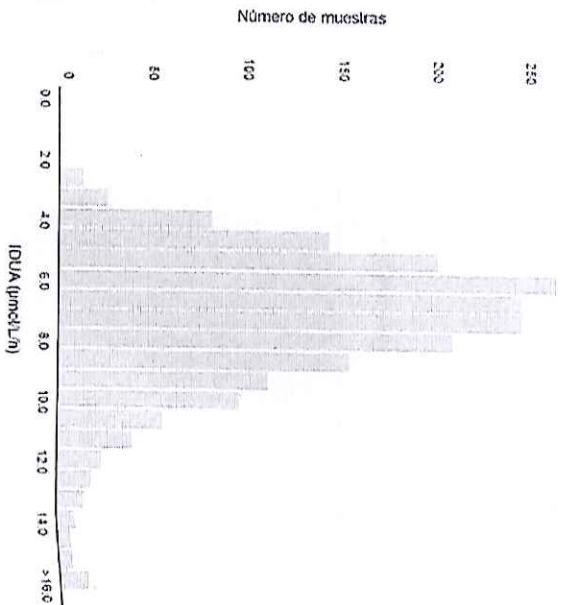
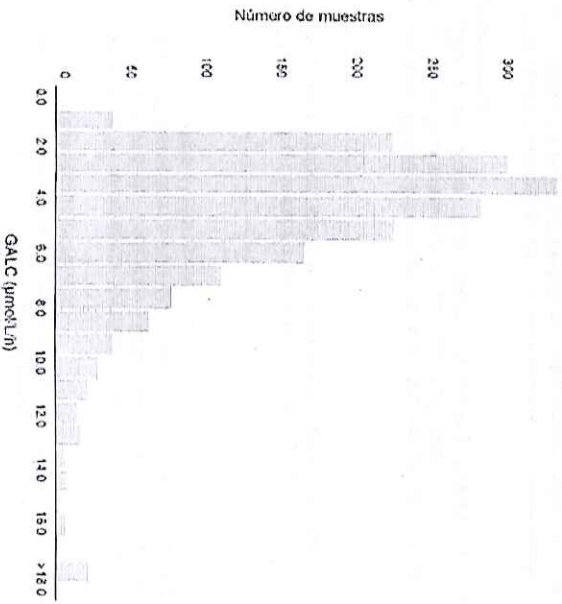
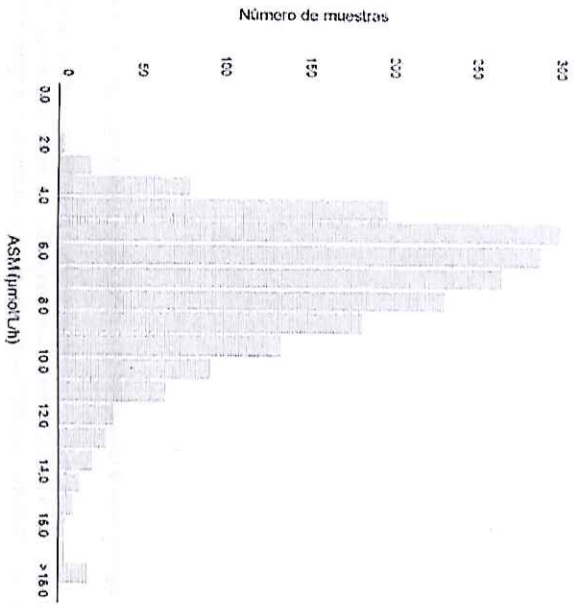
* Algunos resultados se encuentran fuera del intervalo de medición y no pueden considerarse exactos (véase la sección "Notificación de resultados").

Las distribuciones de frecuencias de cada enzima se muestran en los gráficos siguientes.



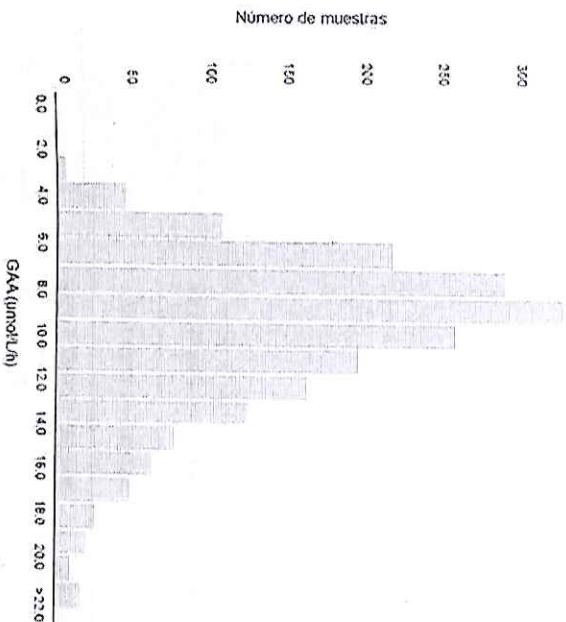
ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02



Gal
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 MARIELA A. RAVEGA
 APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
 Lic. Daniela González
 Directora Técnica
 Bióloga - Biología Molecular
 M.N. LBT 02



Las muestras de cribado que obtienen resultados iguales o inferiores al valor de corte deben considerarse aparentemente positivas de deficiencia de la enzima, y deben analizarse otra vez *yo* confirmarse mediante un procedimiento de prueba de diagnóstico.

RENDIMIENTO DEL CRIBADO⁵

El Kit NeolSD MSMS se analizó en dos laboratorios de cribado rutinario midiendo la actividad enzimática mediante el uso del TOD MSMS Screening System (nº de ref. 1445-006) y del Xevo TOD MSMS Screening System (nº de ref. 1445-0090), respectivamente. Utilizando datos de muestras de cribado rutinario de recién nacidos, los valores de corte de las enzimas del NeolSD MSMS se determinaron calculando la actividad enzimática correspondiente a los percentiles 0.5 y 1.0. Tenga en cuenta que los valores de corte empleados para evaluar el rendimiento del cribado se aplican únicamente a estos estudios.

Los resultados relativos al rendimiento del cribado que incluyen las muestras con deficiencias confirmadas analizadas con el TOD se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 14. Rendimiento del cribado con los percentiles 0.5 y 1.0
 *NaN: por encima del 100%; así pues, no definida (por encima del espacio de los parámetros)

Kit	Cribado	Gaucher (ABG)				
		Percentil 0.5		Percentil 1.0		
		Positivo	Normal	Positivo	Normal	Total
NeolSD MSMS	Cribado positivo	3	0	3	2	5
	Cribado negativo	0	1024	1024	0	1016
ABG	Total	3	1024	1027	3	1018
Porcentaje de concordancia general		100 % (99.6 % - NaN %)		99.8 % (99.3 % - 100 %)		
Porcentaje de concordancia para los positivos		100 % (29.2 % - NaN %)		100 % (29.2 % - NaN %)		
Porcentaje de concordancia para los negativos		100 % (99.6 % - NaN %)		99.8 % (99.3 % - 100 %)		

Kit	Cribado	Niemann-Pick A/B (ASM)				
		Percentil 0.5		Percentil 1.0		
		Positivo	Normal	Positivo	Normal	Total
NeolSD MSMS	Cribado positivo	1	3	4	1	10
	Cribado negativo	0	1023	1023	0	1010
ASM	Total	1	1026	1027	1	1020
Porcentaje de concordancia general		99.7 % (99.1 % - 99.9 %)		99 % (98.2 % - 99.5 %)		
Porcentaje de concordancia para los positivos		100 % (2.5 % - NaN %)		100 % (2.5 % - NaN %)		
Porcentaje de concordancia para los negativos		99.7 % (99.1 % - 99.9 %)		99 % (98.2 % - 99.5 %)		

⁵ Estudio realizado para Wallace Oy, Turku, Finlandia.

Marcela
 ETC/INTERNACIONAL S.A.
 MARIELA A. RAVEGUA
 APODERADO

Daniela
 ETC/INTERNACIONAL S.A.
 Lc. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N. LBT 02

Krabbe (GALC)											
	Percentil 0.5			Percentil 1.0							
	Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total					
Kit	Cribado positivo	11	1	12	11	4	15				
NeolSD	Cribado negativo	0	1015	1015	0	1006	1006				
MSMS	Cribado negativo	0	1015	1015	0	1006	1006				
GALC	Total	11	1016	1027	11	1010	1021				
Porcentaje de concordancia general						99.9 % (99.5 % - 100 %)					
Porcentaje de concordancia para los positivos						100 % (71.5 % - NaN %)					
Porcentaje de concordancia para los negativos						99.9 % (99.5 % - 100 %)					

MPS I (IDUA)											
	Percentil 0.5			Percentil 1.0							
	Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total					
Kit	Cribado positivo	4	8	12	3	12	15				
NeolSD	Cribado negativo	0	1015	1015	0	1006	1006				
MSMS	Cribado negativo	0	1015	1015	0	1006	1006				
IDUA	Total	4	1023	1027	3	1018	1021				
Porcentaje de concordancia general						99.2 % (98.5 % - 99.7 %)					
Porcentaje de concordancia para los positivos						100 % (39.8 % - NaN %)					
Porcentaje de concordancia para los negativos						99.2 % (98.5 % - 99.7 %)					

Fabry (GLA)											
	Percentil 0.5			Percentil 1.0							
	Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total					
Kit	Cribado positivo	4	4	8	4	6	10				
NeolSD	Cribado negativo	1*	1018	1019	1*	1010	1011				
MSMS	Cribado negativo	1*	1018	1019	1*	1010	1011				
GLA	Total	5	1022	1027	5	1016	1021				
Porcentaje de concordancia general						99.5 % (98.9 % - 99.8 %)					
Porcentaje de concordancia para los positivos						80.0 % (28.4 % - 99.5 %)					
Porcentaje de concordancia para los negativos						99.6 % (99.0 % - 99.9 %)					


* Incluye una muestra de Fabry femenina con un nivel normal de GLA.

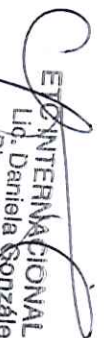
Pompe (GAA)											
	Percentil 0.5			Percentil 1.0							
	Positivo	Normal	Total	Positivo	Normal	Total					
Kit	Cribado positivo	4	4	8	4	5	9				
NeolSD	Cribado negativo	0	1019	1019	0	1012	1012				
MSMS	Cribado negativo	0	1019	1019	0	1012	1012				
GAA	Total	4	1023	1027	4	1017	1021				
Porcentaje de concordancia general						99.6 % (99.0 % - 99.9 %)					
Porcentaje de concordancia para los positivos						100 % (39.8 % - NaN %)					
Porcentaje de concordancia para los negativos						99.6 % (99.0 % - 99.9 %)					

GARANTIA

Los resultados aquí presentados se han obtenido por el procedimiento de ensayo indicado. Cualquier cambio o modificación en el procedimiento no recomendado por el fabricante puede afectar a los resultados, en cuyo caso Wallac Oy y sus filiales declinan cualquier responsabilidad y garantía otorgada, expresa o tácita, sobre la comercialización del producto y su uso.

En tal caso, Wallac Oy, sus filiales y sus distribuidores autorizados no asumen ninguna responsabilidad por los daños o perjuicios directos o indirectos.


ETC INTERNACIONAL SA.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL SA.
 Lda. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N, LBT 02

REFERENCIAS

41

- [1] Meikle, P.J., Hopwood, J.J., Clague, A.E. and Carey, W.F. (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281 (3), 249-254.
- [2] Kishnani, P.S., Corzo, D., Leslie, N.D., Gruskin, D., Van der Ploeg, A., Clancy, J.P., Parini, R., Morin, G., Beck, M., Bauer, M.S., Jokic, M., Tsai, C.E., Tsai, B.W., Morgan, C., O'Meara, T., Richards, S., Tsao, E.C. and Mandel, H. (2009) Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 66 (3), 329-335.
- [3] CLSI (2013): Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard – Sixth Edition; CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [4] CLSI (2010): Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline; CLSI Document NBS04-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [5] Linthorst, G.E., Vedder, A.C., Aerts, J.M. and Hollak, C.E. (2005): Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin. Chim. Acta* 353 (1-2), 201-203.
- [6] Matern, D., Gavrilov, D., Oglesbee, D., Raymond, K., Rinaldo, P. and Tortorelli, S. (2015): Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin. Perinatol.* 39 (3), 206-216.
- [7] Ausems, M.G., Verbiest, J., Hermans, M.P., Kroos, M.A., Beemer, F.A., Wokke, J.H., Sandkuijl, L.A., Reuser, A.J. and Van der Ploeg, A.T. (1999): Frequency of glycocon storage disease type II in The Netherlands: Implications for diagnosis and genetic counseling. *Eur. J. Hum. Genet.* 7, (6), 713-716.
- [8] Adam, B.W., Orsini J.J. Jr., Martin, M., Hall, E.M., Zobel, S.D., Caggana, M. and Hannon, W.H. (2011): The preparation and storage of dried-blood spot quality control materials for lysosomal storage disease screening tests. *Clin. Biochem.* 44 (8-9), 704-710.
- [9] CLSI (2014): Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Third Edition; CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [10] CLSI (2003): Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [11] CLSI (2012): Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition; CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [12] CLSI (2005): Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

42

13908726-3 (es)

- [13] Soldin, S.J., Wong, E.C., Brugnara, C., and Soldin, O.P. (2011) *Pediatric Reference Intervals*, 7th edition, AACCC Press, Washington DC, USA.

[14] CLSI (2018): *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*; 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

PATENTES

Solicitudes de patentes AU2014317969A1, CA2922249A1, CN105636606A, EP3041499A4, IN201617009513A, JP2016529910A, KR1020160050066A, US20160298166A1 y solicitudes de patentes AU2014233084A1, CA2906839A1, CN105247068A, EP2971052A4, JP2016522677A, TW201525142A, US20140274798A1, US20160298169A1.

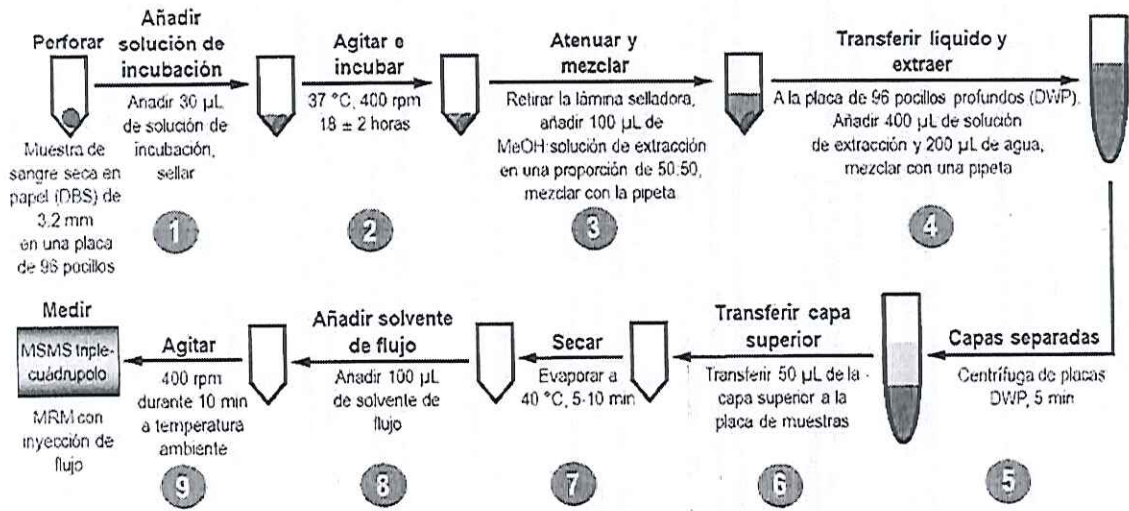
Solicitudes de patentes CN107109462A, EP3189155A4, JP2017526923A y patente estadounidense 9575064.

Última revisión diciembre 2020

ETC INTERNACIONAL SA
MARIELA A. RAVEGGINA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Resumen del protocolo del ensayo NeOLSD MSMS



[Signature]
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 Lic. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnóloga - Bióloga Molecular
 M.N. LBT 02

[Signature]
 ETC INTERNACIONAL S.A.
 MARIELA A. RAVEGALIA
 APODERADO

RÓTULOS NeoLSD MSMS kit 3093-0020

Paquete P1 1/2:

Etiqueta externa:

107.9 x 185 mm


NeoLSD™ MSMS kit


3093-0020
P1 1/2


For the quantitative measurement of the activity of certain lysosomal enzymes in dried blood spots / Pour la mesure quantitative de l'activité de certaines enzymes lysosomiales dans les taches de sang séché / Für die quantitative Messung der Aktivität bestimmter lysosomaler Enzyme in Trockensubstraten / Para la medición cuantitativa de la actividad de ciertas enzimas lisosómicas en manchas de sangre seca / Per la misurazione quantitativa di alcuni enzimi lisosomiali in macchie di sangue essiccato / Para a medição quantitativa da atividade de certas enzimas lisossomiais em manchas de sangue seco / For kvantitativ mätning av aktiviteten hos vissa lysosomala enzymer i torrade blodfläckar / Till kvantitativ mätning af aktiviteten af vissa lysosom-enzymmer i torrede blodpletter / Для количественного измерения активности определенных лизосомальных ферментов в "сухих пятнах" крови


NeoLSD Kit Controls (dried human blood): see QC certificate for more information, 3 cassettes / Contrôles de trousse NeoLSD (sang humain séché): voir le certificat de QC pour obtenir des informations complémentaires, 3 cassettes / NeoLSD Kit-Kontrollen (getrocknetes Humanblut): für weitere Informationen siehe QC-Zertifikat, 3 Kassetten / Controles del kit NeoLSD (sangre humano seco): consulte el certificado de QC para obtener información adicional, 3 cassettes / Controlli del kit NeoLSD (sangue umano essiccato): vedere il certificato di QC per ulteriori informazioni, 3 cassette / Controles do kit NeoLSD (sangue humano seco): consulte o certificado de QC para mais informações, 3 cassettes / NeoLSD-Kitkontrollen (tork-af human blod): se QC-certifikat for mer information, 3 kassetter / NeoLSD-Kitkontrollen (torket human blod): se QC-certifikat for mer information, 3 kassetter / NeoLSD-Kitkontrollen (torket human blod): Se flere oplysninger i kvalitetskontroltesten, 3 kassetter / Контрольные пробы НЕОЛСД (высушенная кровь человека): для получения дополнительной информации см. сертификат качества QC, 3 кассеты


NeoLSD Substrates and Internal Standards: see QC certificate for more information, dry, 5 vials / Substrats et standards internes NeoLSD: voir le certificat de QC pour obtenir des informations complémentaires, secs, 5 flacons / NeoLSD-Substrate und interne Standards: für weitere Informationen siehe QC-Zertifikat, trocken, 5 Flaschen / Substratos y estándares internos NeoLSD: consulte el certificado de QC para obtener información adicional, secos, 5 viales / Substrat e standard interni NeoLSD: vedere il certificato di QC per ulteriori informazioni, essiccato, 5 flaconi / Substratos e Normas Internas NeoLSD: consulte o certificado de QC para mais informações, secos, 5 frascos / NeoLSD-substrat och interna standarden: se QC-certifikat för mer information, torra, 5 flaskor / NeoLSD-substrater og interne standarder: Se flere oplysninger i kvalitetskontroltesten, tørre, 5 flasker / Субстраты и внутренние стандарты НЕОЛСД: для получения дополнительной информации см. сертификат качества QC, сухие реагенты, 5 пробирок










 -16°C

Etiqueta lote específico:

NeoLSD™ MSMS kit

1


REF 3093-0020


 2000-00-00

PN Packing number:

Kit insert version:

LOT

 01106438147356201
171000000
10

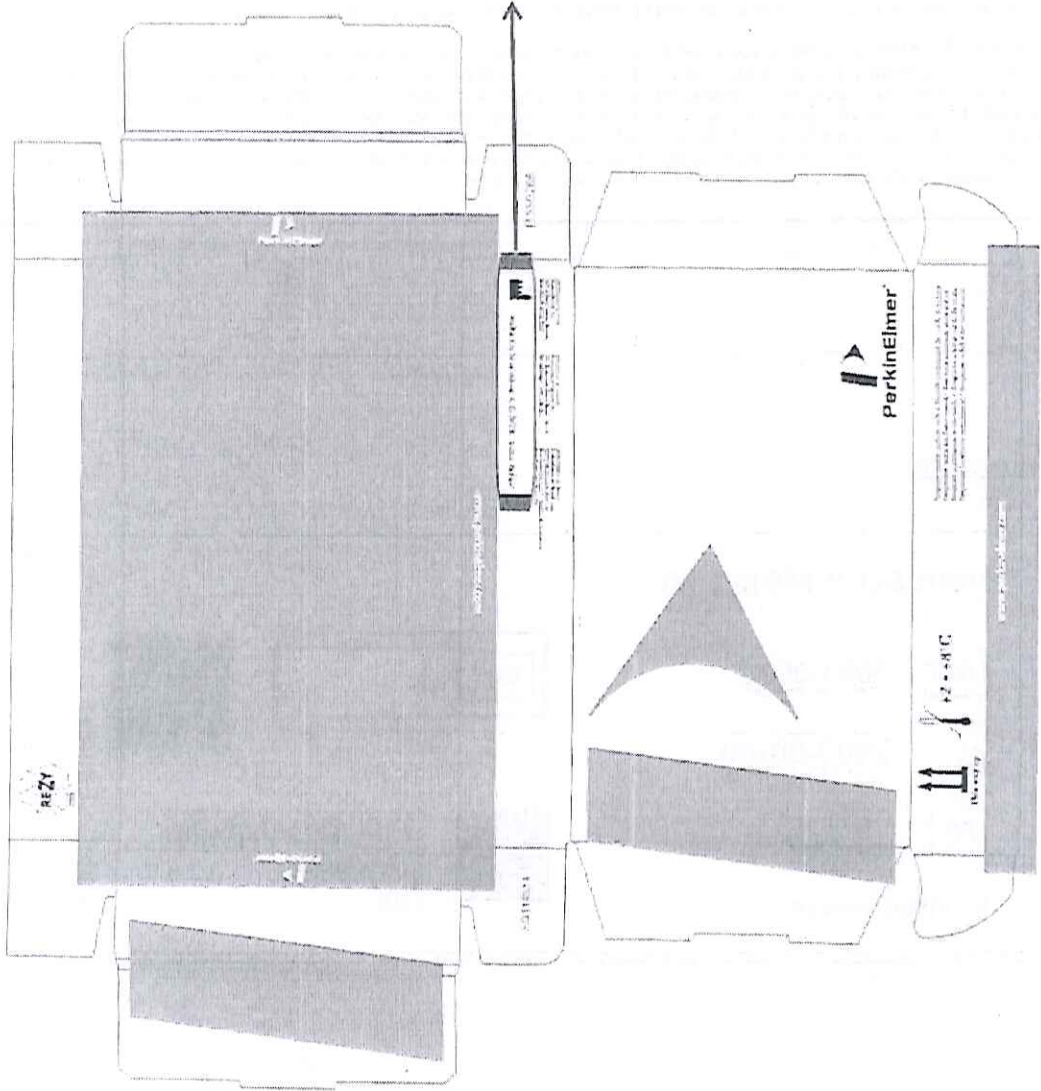

Made in Finland


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Estuche:

(11550280 vr 05)
Inner dimensions (W x L x H)
248 x 140 x 46 mm



Wallac Oy, Misionkatu 6, FI-20750 Turku, Finland

Sello:

4-Package Kit - All Required for Testing
Trousse à 4 paquets - Tous sont nécessaires pour les analyses
Kit mit 4 Packungen - Alle für Testvorgang erforderlich
Kit de 4 paquetes - todos necesarios para las pruebas
Kit da 4 confezioni - tutte necessarie per analisi
Kit de 4 embalagens - Todas necessárias para análises
Kit med 4 förpackningar - alla krävs för analys
Kit m. 4 stk. - alle nødvendige for test
Комплект из четырех упаковок - все необходимо для тестирования
內含4个包装的试剂盒——均须用于测试


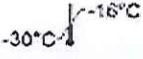

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO




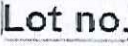
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Mariela González
Direccion Técnica
Biotechnology - Biología Molecular
M.N. LBT 02

Etiquetas de reactivos:

18 x 50 mm (13408193)

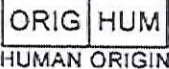

NeoLSD™ MSMS Kit
NeoLSD Substrates and Internal Standards



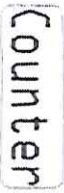
IVD  Add liquid  -30°C -16°C  1




 Wallac Oy
Turku, Finland  Exp.date  LOT  Lot no.

100 x 140 mm (13408116)

NeoLSD™ MSMS kit
NeoLSD Kit Controls

IVD  ORIG HUM
HUMAN ORIGIN 

 -30°C -16°C  Wallac Oy
Turku, Finland 1  Counter

 Exp.date  LOT  Lot no.

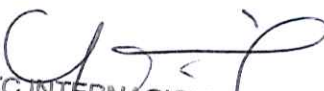
53 x 108 mm (13408115)

C1 C2 C3 C1 C2 C3
NeoLSD Kit Controls

  Wallac Oy
Turku, Finland

LOT 


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Paquete P1 2/2:

Etiqueta externa:

NeOLSD™ MSMS kit
 3093-0020 P1 2/2

NeOLSD Assay Buffer, 1 bottle / Tampon NeOLSD
 1 bouteille / NeOLSD Testpuffer, 1 Flasche /
 Tampon del ensayo NeOLSD, 1 frasco / Tampone
 NeOLSD, 1 botigella / Tampono do ensaio de
 NeOLSD, 1 frasco / NeOLSD-analyspuffer, 1 flaska
 NeOLSD-assay-buffer, 1 flaske / Bydephera:
 NeOLSD, 1 φnash

35 mL

2°C - 8°C

PN Pack no. 1

LOT 2000-00-00

IVD

CE

Reg MS (Brasil): 10298910139
 Resp. Técnica: Patrícia Ellen Nakano,
 CRF-SP 23.230

101106438147356201
 1171003000
 10

Made in Finland

35 x 80 mm

Estuche:

11550242 vt 05
 Inner dimensions (W x L x H)
 42 x 42 x 95 mm

PerkinElmer

PerkinElmer

www.perkinelmer.com

www.perkinelmer.com

50 mL 0219
 11550242

RECY

PerkinElmer Inc.
 370 Rowley Street, Shelton, CT 06484, USA
 Distributor in USA

PerkinElmer Canada Inc.
 701 Boulevard Fauriol, Québec, QC H3T 1Y1, Canada
 Distributor in Canada

PerkinElmer Finland Oy
 Munkkiniemi, P.O. Box 117,
 Fin-02151 Espoo, Finland
 Distributor in Finland

www.perkinelmer.com

Wälac Oy, Mustonkatu 6, FI-20750, Turku, Finland

ETC INTERNACIONAL SA
 MARIAELA A. RAVEGUA
 APODERADO

Car

ETC INTERNACIONAL SA
 Lic. Daniela González
 Dirección Técnica
 Biotecnología - Biología Molecular
 M.N. LBT 02

Sello:

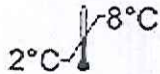

35 x 80 mm (13408120)


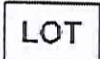
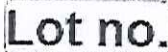
4-Package Kit - All Required for Testing
Trousse à 4 paquets - Tous sont nécessaires pour les analyses
Kit mit 4 Packungen - Alle für Testvorgang erforderlich
Kit de 4 paquetes - todos necesarios para las pruebas
Kit da 4 confezioni - tutte necessarie per analisi
Kit c/ 4 embalagens - Todas necessárias para análises
Kit med 4 förpackningar - alla krävs för analys
Kit m. 4 stk. - alle nødvendige for test
Комплект из четырех упаковок - все необходимы для тестирования
内含4个包装的试剂盒——均须用于测试

Etiquetas de reactivos:

40 x 85 mm (13408192)

NeoLSD™ MSMS kit
NeoLSD Assay Buffer
35 mL

IVD   Wallac Oy
Turku, Finland 1

 Exp.date  LOT  Lot no.

Paquete P2:

Etiqueta externa:





107.9 x 185 mm



NeoLSD™ MSMS kit 3093-0020
P2 1

For the quantitative measurement of the activity of certain lysosomal enzymes in dried blood spots / Pour la mesure quantitative de l'activité de certaines enzymes lysosomiales dans les taches de sang séché / Für die quantitative Messung der Aktivität bestimmter lysosomaler Enzyme in Trockenblutproben / Para la medición cuantitativa de la actividad de ciertas enzimas lisosomiales en manchas de sangre seca / Para la misurazione quantitativa di alcuni enzimi lisosomiali in macchie di sangue essiccato / Para a medição quantitativa da atividade de certas enzimas lisosomiais em manchas de sangue seco / For kvantitativ mätning av aktiviteten hos vissa lysosomala enzymer i torrade blodfläckar / Til kvantitativ måling af aktiviteten af visse lysosom-enzymmer i tørrede blodpletter / Для количественного измерения активности определенных лизосомальных ферментов в "сухих пятнах" крови

Neo MSMS Flow Solvent, 1 bottle / Solvant de phase mobile Neo MSMS, 1 bouteille / Neo MSMS Fließmittel, 1 Flasche / Solvente de flujo Neo MSMS, 1 frasco / Fase mobile (flow solvent) Neo MSMS, 1 bottiglia / Solvente de fluxo Neo MSMS, 1 frasco / Neo MSMS-носокислинг, 1 флак / Neo MSMS-носокислинг, 1 flaske / Растворитель проточной системы Neo MSMS, 1 флакон 500 mL

NeoLSD Extraction Solution, 1 bottle / Solution d'extraction NeoLSD, 1 bouteille / NeoLSD Extraktionslösung, 1 Flasche / Solución de extracción NeoLSD, 1 frasco / Soluzione di estrazione NeoLSD, 1 bottiglia / Solução de extração NeoLSD, 1 frasco / NeoLSD-ekstraktionslösning, 1 flask / NeoLSD-ekstraktionslösning, 1 flaske / Раствор для экстракции NeoLSD, 1 флакон 700 mL

CE    

 DANGER 

Distributors In Canada:
PerkinElmer Canada Inc.
501 Riverdale Drive, Unit 5
Woodbridge, ON, L4L 8H1

Wallac Oy, Mustomäki 6,
FI-20750, Turku, Finland
www.perkinelmer.com

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

Etiqueta lote específico:

NeLSD™ MSMS kit
P2

REF 3093-0020

2000-00-00

Packing number:

PN

LOT



0106438147356201

71000000

710

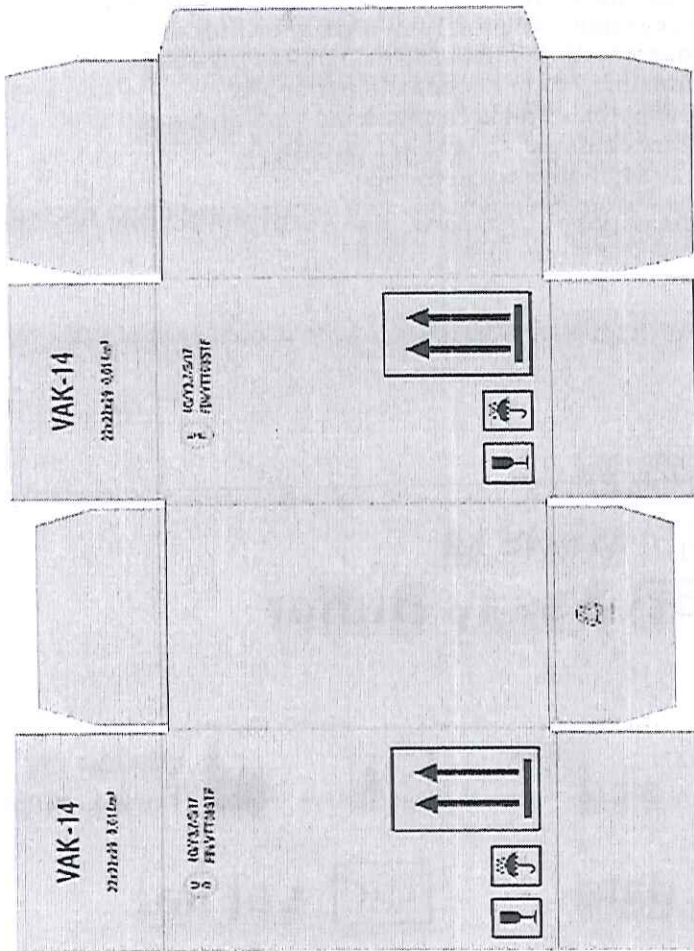
Made in Finland

1



Estuche:

(1 1550470 vr 03)
Inner dimensions (W x L x H)
200 x 200 x 270 mm



ETC INTERNACIONAL SA
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

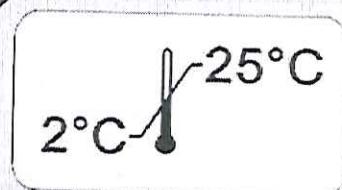
ETC INTERNACIONAL SA
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biología Molecular
M.M. LBT 02

Etiqueta de Precauciones:

191 x 245 mm (13408500 vr 04)

UN 1173 Ethyl acetate
Net. qty. 0.75 L
3.

UN 1648 Acetonitrile
Net. qty. 0.85 L
3.



Sello:

35 x 90 mm (13408120)

4-Package Kit - All Required for Testing
Trousse à 4 paquets - Tous sont nécessaires pour les analyses
Kit mit 4 Packungen - Alle für Testvorgang erforderlich
Kit de 4 paquetes - todos necesarios para las pruebas
Kit da 4 confezioni - tutte necessarie per analisi
Kit c/ 4 embalagens - Todas necessárias para análises
Kit med 4 förpackningar - alla krävs för analys
Kit m. 4 stk. - alle nødvendige for test
Комплект из четырех упаковок - все необходимы для тестирования
内含4个包装的试剂盒——均须用于测试

Mariela
ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Danjela González
Dirección Técnica
Biotechnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02


50 x 95 mm (13408360)

NeO LSD™ MSMS kit

NeO LSD Extraction Solution

700 mL

Store in the dark 

IVD 



Exp.date

LOT

Lot no.

DANGER contains Ethyl acetate


Wallac Oy
Turku, Finland 2




50 x 95 mm (13408194)

Neo MSMS Flow Solvent

800 mL

Keep away from heat and sunlight 

IVD 



Exp.date

LOT

Lot no.

DANGER contains Acetonitrile

Wallac Oy
Turku, Finland 1



ETC INTERNACIONAL SA
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

Paquete P3:

Etiqueta exterior:

107.9 x 185 mm

NeoLSD™ MSMS kit

3093-0020

P3 1

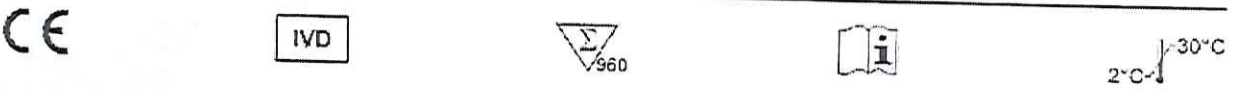
For the quantitative measurement of the activity of certain lysosomal enzymes in dried blood spots / Pour la mesure quantitative de l'activité de certaines enzymes lysosomiales dans les taches de sang séché / Für die quantitative Messung der Aktivität bestimmter lysosomaler Enzyme in Trockenblutproben / Para la medición cuantitativa de la actividad de ciertas enzimas lisosómicas en manchas de sangre seca / Per la misurazione quantitativa di alcuni enzimi lisosomiali in macchie di sangue essiccato / Para a medição quantitativa da atividade de certas enzimas lisosomiais em manchas de sangue seco / For kvantitativt måling av aktiviteten hos vissa lysosomala enzymer i torrade blodfläckar / Til kvantitativ måling af aktiviteten af visse lysosom-enzymmer i tørrede blodpletter / Для количественного измерения активности определенных лизосомальных ферментов в "сухих пятнах" крови

Microplate, Deep well, 96 wells, 10 plates / Microplaque, puits profond, 96 puits, 10 plaques / Mikroplatte, deep well, 96 Wells, 10 Platten / Microplaca, pocillo profundo, 96 pocillos, 10 placas / Microplastră, pozetto profundo, 96 pozetti, 10 plastre / Microplaca, poclo profundo, 96 pocos, 10 placas / Mikroplattis, Cēp waid,upa brunnar, 96 brunnar, 10 plattor / Mikroplade, Deep well plader, 96 brønde, 10 plader / Микроплашет с глубокими ячейками / лунками, 96 лунки, 10 шт.

Microplate, U-bottomed, 96 wells, 20 plates / Microplaque, fond en U, 96 puits, 20 plaques / Mikroplatte, mit U-Boden, 96 Wells, 20 Platten / Microplaca, con fondo en U, 96 pocillos, 20 placas / Microplastră, con fondo a U, 96 pozetti, 20 plastre / Microplaca, con fundo em U, 96 pocos, 20 placas / Mikroplattis, med U-formas botten, 96 brunnar, 20 plattor / Mikroplade, med U-bund, 96 brønde, 20 plader / Микроплашеты U-образные, 96 лунки, 20 шт.

Adhesive aluminum foil microplate covers, 20 sheets / Films protecteurs adhésifs en aluminium pour microplaques, 20 films / Mikroplatten-Abdeckungen aus Aluminiumklebefolie, 20 Bögen / Tapas adhesivas para microplacas tipo lamina de aluminio, 20 hojas / Cobertura per microplastre in pellicola di alluminio adesiva, 20 fogli / Coberturas de microplaca em folha de alumínio adesivas, 20 folhas / Sjelvheftende hejlen av aluminiumfolie till mikroplattan, 20 blad / Mikroplacetorssegler i selvklibbende aluminiumstole, 20 ark / Клеящиеся алюминиевые фольги для микроплашетов, 20 штук

Adhesive microplate covers, 10 sheets / Films protecteurs adhésifs pour microplaques, 10 films / Selbstklebende Mikroplatten-Abdeckungen, 10 Bögen / Tapas adhesivas para microplacas, 10 hojas / Cobertura per microplastre adesiva, 10 fogli / Coberturas adhesivas de microplaca, 10 folhas / Sjelvheftende hejlen til mikroplattar, 10 blad / Selvklibbende mikroplacetorssegler, 10 ark / Клеящиеся пленки для микроплашетов, 10 штук



Etiqueta Lote Especifico:

35 x 90 mm

NeoLSD™ MSMS kit
P3

1

REF 3093-0020

LOT ||



2000-00-00

PN Packing number: 0



01106438147356201
71000000
10

Made in Finland

Car
ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUELA
APODERADO


[Signature]
ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

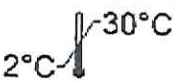

Etiquetas de reactivos:


60 x 85 mm (13408195)

Microplate, U-bottomed

10 plates / plaques / Platten / placas / piastre / placas /plattor / plader

IVD 

 2°C - 30°C  Wallac Oy
Turku, Finland 1


 **Exp.date** **LOT** **Lot no.**

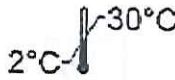

60 x 85 mm (13408196)


NeoLSD™ MSMS kit

Microplate, Deep well


5 plates / plaques / Platten / placas / piastre / placas /plattor / plader

IVD 

 2°C - 30°C  Wallac Oy
Turku, Finland 1

 **Exp.date** **LOT** **Lot no.**


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biología - Biología Molecular
M.N. LBT 02

ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGUA
APODERADO

Adhesive microplate covers

10 sheets / feuilles / Karten / hojas / fogli / folhas / blad / ark

IVD



Wallac Oy
Turku, Finland

1

Exp. date

LOT


Lot no.

60 x 85 mm (13408374)

Adhesive aluminum foil microplate covers

20 sheets / feuilles / Karten / hojas / fogli / folhas / blad / ark

IVD



Wallac Oy
Turku, Finland

1

Exp. date

LOT

Lot no.

60 x 85 mm (13408197)

NeLSD™ MSMS kit

Sobre rótulo

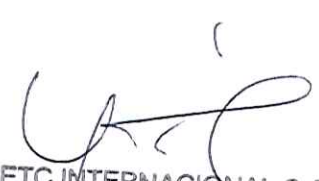
Código: 3093 - 0020
NeoLSD MSMS kit, 960 det.
Autorizado ANMAT: 1215 - 83

Desp. de Importación: ??????



Dirección Técnica: Daniela González
MN: LBT02
Allende 3274 (C1417BMV) CABA
Tel.: (011) 4639 3488
e - mail: direccion.tecnica@etcint.com.ar


ETC INTERNACIONAL S.A.
MARIELA A. RAVEGLIA
APODERADO


ETC INTERNACIONAL S.A.
Lic. Daniela González
Dirección Técnica
Biotecnóloga - Bióloga Molecular
M.N. LBT 02

1943 - 1944
1945 - 1946
1947 - 1948

1949 - 1950

1951 - 1952
1953 - 1954
1955 - 1956
1957 - 1958
1959 - 1960

1961 - 1962
1963 - 1964
1965 - 1966
1967 - 1968
1969 - 1970



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ETC INTERNACIONAL S. rótulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.14 09:11:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.14 09:11:43 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-004087-22-5

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-004087-22-5

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por ETC INTERNACIONAL S.A. ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Descriptivo: 3093-0020 NeoLSD MSMS Kit

Marca comercial: PerkinElmer

Modelos:

N/A

Indicación/es de uso:

El kit NeoLSD MSMS se ha diseñado para la medición cuantitativa de la actividad de las enzimas β -glucocerebrosidasa (beta-glucosidasa ácida) (ABG), esfingomielinasa ácida (ASM), α -glucosidasa ácida (GAA),

β -galactocerebrosidasa (GALC), α -galactosidasa A (GLA) y α -L-iduronidasa (IDUA) en muestras de sangre seca en papel (DBS) tomadas de bebés recién nacidos. El análisis de la actividad de estas enzimas pretende servir como ayuda para detectar, respectivamente, los trastornos de almacenamiento lisosómico (LSD) conocidos como la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick A/B, la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Krabbe, la enfermedad de Fabry y la enfermedad de MPS I, en el cribado de recién nacidos.

Forma de presentación: Cada kit NeoLSD MSMS contiene reactivos para 960 ensayos.

El kit consta de cuatro paquetes, P1 1/2, P1 2/2, P2 y P3, debido a las diferentes condiciones de entrega.

Los reactivos suministrados en los paquetes P1 1/2 y P1 2/2 están concebidos para su uso como una sola unidad.

Paquete P1 1/2:

NeoLSD Kit Controls (Controles del kit NeoLSD) C1, C2, C3. 3 cassettes de papel de filtro con 2 juegos de manchas de sangre seca cada uno.

NeoLSD Substrates and Internal Standards (Substratos y estándares internos NeoLSD). 5 viales, secos.

Barcode labels for the plate (Etiquetas de código de barras para la placa). 30 unidades.

Lot-specific quality control certificate (Certificado de control de calidad específico del lote). 1 unidad.

Paquete P1 2/2:

NeoLSD Assay Buffer (Tampón del ensayo NeoLSD). 1 frasco, 35 mL.

Paquete P2:

NeoLSD Extraction Solution (Solución de extracción NeoLSD). 1 frasco, 700 mL.

Neo MSMS Flow Solvent (Solvente de flujo Neo MSMS). 1 frasco, 800 mL.

Paquete P3:

Microplate, U-bottomed (Microplaca, con fondo en U). 20 placas.

Microplate, Deep well (Microplaca, pocillo profundo). 10 placas.

Adhesive aluminum foil microplate covers (Tapas adhesivas para microplacas tipo lámina de aluminio). 20 hojas.

Adhesive microplate covers (Tapas adhesivas para microplacas). 10 hojas.

Período de vida útil: 12 meses.

Paquete P1 1/2: -30°C - -16°C

Paquete P1 2/2: +2°C - +8°C

Paquete P2: +2°C - +25°C

Paquete P3: +2°C - +30°C

Nombre del fabricante:

Wallac Oy para PerkinElmer

Lugar de elaboración:

Wallac Oy,

Mustionkatu 6, FI-20750 Turku,

Finlandia

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1215-83 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-004087-22-5

N° Identificadorio Trámite: 40124

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.01 16:47:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.01 16:47:27 -03:00