



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5256-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 22 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-3110-1004/17-5

VISTO el expediente N° 1-47-3110-1004/17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIOARS S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados 1) FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe; 2) FlexISH ALK/ROS1 DistinguISH Probe; 3) FlexISH – Tissue Implementation Kit.

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

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

Que la Dirección 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 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- 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* denominado 1) FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe; 2) FlexISH ALK/ROS1 DistinguISH Probe; 3) FlexISH – Tissue Implementation Kit, de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOARS S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1127-284”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- 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 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: 1) FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe; 2) FlexISH ALK/ROS1 DistinguISH Probe; 3) FlexISH – Tissue Implementation Kit

Indicación de uso: Técnica de hibridación *in situ* usando sondas de ADN marcadas. La hibridación da lugar a la formación dúplex entre ciertas secuencias en el objeto de estudio, tales como tejidos con distintos tipos de cáncer, y la sonda ADN marcada correspondiente, mediante un microscopio de fluorescencia .

Forma de presentación: 1) - en kits de 0,2 ml: 20 reacciones de 10 µl cada uno

- en kits de 0,05 ml: 5 reacciones de 10 µl cada uno;

2) - en kits de 0,2 ml: 20 reacciones de 10 µl cada uno)

- en kits de 0,05 ml: 5 reacciones de 10 µl cada uno;

3) - envases para 5 determinaciones: Heat Pretreatment Solution Citric, 150 ml; Pepsin Solution, 1 ml; 5x FlexISH Wash Buffer, 150 ml; y DAPI/DuraTect-Solution, 0,2 ml.

- envases para 20 determinaciones: Heat Pretreatment Solution Citric 500 ml, Pepsin Solution 4 ml, 5x FlexISH Wash Buffer 500 ml y DAPI/DuraTect-Solution 0,8 ml.

Período de vida útil y condición de conservación: 1) a 3) TREINTA y SEIS (36) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C. Protegido de la luz.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Nombre y dirección del fabricante: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven, Alemania.

Expediente N° 1-47-3110-1004/17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.22 09:28:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.22 09:28:58 -0300

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS

Nombre del producto:

Sondas FlexISH (FlexISH Probes)

La forma de presentación de las sondas son frascos rotulados que vienen dentro de una bolsa plástica transparente que permite ver el rótulo interno. En dicha bolsa viene el manual de instrucciones. Por lo tanto, las sondas no tienen rótulos externos, solamente presenta el que viene colocado en los viales.

FlexISH - Tissue Implementation Kit

5 determinaciones

FlexISH-Tissue Implementation Kit

PT1	Heat Pretreatment Solution Citric	150 ml	S23-PD1	
ES1	Pepsin Solution	1 ml	S02-PA1	
WB10	5x FlexISH Wash Buffer	150 ml	S67-PF1	
MT7	DAPI/DuraTect-Solution	0.2 ml	S65-PI1	



IVD

REF Z-2182-5

LOT N84- 92009476 1

2018-01



20 determinaciones

FlexISH-Tissue Implementation Kit

PT1	Heat Pretreatment Solution Citric	500 ml	S23-PJ1	
ES1	Pepsin Solution	4 ml	S02-PJ1	
WB10	5x FlexISH Wash Buffer	500 ml	S67-PF1	
MT7	DAPI/DuraTect-Solution	0.8 ml	S65-PD2	



IVD

REF Z-2182-20

LOT N84- 92209579 1

2018-04



Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).
 Establecimiento importador: BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
 Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-284










FlexISH; Producto ZytoVision.

Claudia E. Etchevés
 BIOARS S.A.
 BIOQ. CLAUDIA ETCHÉVÉS
 DIRECTOR TÉCNICO

PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

















Nombre del producto:

Sondas FlexISH (FlexISH Probes)

XXX	ZYTOVISION		Gefahr Danger Danger Pericolo Perigo Peligro
  	FlexISH XXXX		
 	(XXXX)		
	X ml		
	REF XXX	 8°C	 XXX
	LOT XXX	2°C	

El nombre del producto (XXXXX), Volumen (X ml), cambia para cada producto, se anexa el listado con los nombres y volúmenes de los mismos.





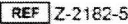
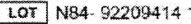







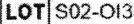






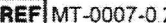
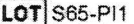






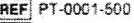
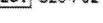






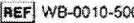



FlexISH - Tissue Implementation Kit

5 determinaciones	
Heat Pretreatment Solution Citric (Solución citrica de pretratamiento de calor)	5x FlexISH Wash Buffer (Solución tampón FlexISH 5x)
PT1	WB10
 	 
ZYTOVISION	ZYTOVISION
Heat Pretreatment Solution Citric	5x FlexISH Wash Buffer
	
 	 
150 ml	150 ml
	
REF PT-0001-150	REF WB-0010-150
LOT S23-PJ2	LOT S67-P11
 8°C	 8°C
 2018-10	 2019-09

Caja/Bolsa interna/ Paquete Interno


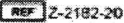






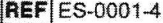

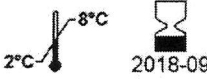



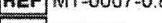
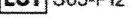
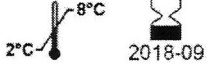
FlexISH; Producto ZytoVision.

IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT

FlexISH-Tissue Implementation Kit			
ES1	Pepsin Solution	1 ml	
MT7	DAPI/DuraTect-Solution	0.2 ml	
 		  	
Pepsin Solution (Pepsina)		DAPI/Dura Tect-Solution (Solución DAPI/ Dura Tect)	
ES1    1 ml      2017-07	MT7    0.2 ml      2018-09		
20 determinaciones			
Heat Pretreatment Solution Citric (Solución citrica de pretratamiento de calor)		5x FlexISH Wash Buffer (Solución tampón FlexISH 5x)	
PT1    500 ml      2018-10	WB10    500 ml      2019-09		

FlexISH; Producto ZytoVision.

IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT

Caja/Bolsa interna/ Paquete Interno	
FlexISH-Tissue Implementation Kit	
ES1 Pepsin Solution MT7 DAPI/DuraTect-Solution	4 ml 0.8 ml
    	
Pepsin Solution (Pepsina)	DAPI/Dura Tect-Solution (Solución DAPI/ Dura Tect)
ES1  ZYTOVISION Pepsin Solution  4 ml    	MT7  ZYTOVISION DAPI/DuraTect-Solution  0.8 ml    

Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).
 Establecimiento Importador: BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
 Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-284

FlexISH; Producto ZytoVision.


IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT




FlexISH-

Tissue Implementacion Kit

(Kit de Implementación de Tejidos)

REF Z-2182-20  20

REF Z-2182-5  5

Para hibridación *in situ* fluorescente (FISH) usando cualquier sonda FlexISH

CE

IVD

Para uso diagnóstico in-Vitro según reglamento UE 98/79/CE

1. Uso indicado

El FlexISH-Tissue Implementation Kit está indicado para ser usado en combinación con sondas FlexISH para la detección de aberraciones genéticas, por ejemplo, translocaciones, deleciones, amplificaciones, y aneuploidias cromosómicas, en muestras embebidas en parafina y fijadas con formalina mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

Un patólogo calificado debe interpretar los resultados en el contexto del historial clínico considerándose los datos clínicos y patológicos del paciente.

2. Relevancia Clínica

Aberraciones genéticas, como por ejemplo, translocaciones, deleciones y/o amplificaciones, están asociadas con varias neoplasias humanas.


3. Principios del método

La técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) permite la detección y visualización de secuencias de ácidos nucleicos específicos en preparaciones celulares. Fragmentos de ADN marcadas con fluorescencia, también llamados sondas de FISH, y su complementaria hebra de ADN en las preparaciones son co-denaturalizadas y subsecuentemente, hibridadas. Luego, los fragmentos de sondas inespecíficas y no unidas son removidas por pasos de lavados rigurosos. Después de la contratinción del ADN con DAPI, fragmentos de sondas hibridados son visualizados utilizando un microscopio de fluorescencia equipado con filtros de excitación y emisión específicos

para los fluorocromos con los cuales los fragmentos de la sonda FISH han sido marcadas.

4. Reactivos provistos

El FlexISH-Tissue Implementation Kit está compuesto por:

Código	Componente	Cantidad		Contenedor
		20 	5	
PT1	Heat Pretreatment Solution Citric	500 ml	150 ml	Botella de tapa a rosca (grande)
ES1	Pepsin Solution	4 ml	1 ml	Frasco cuentagotas, tapa blanca
WB10	5x FlexISH Wash Buffer	500 ml	150 ml	Botella de tapa a rosca (grande)
MT7	DAPI/DuraTect-Solution	0,8	0,2	Vial de tapón azul
	Manual de instrucciones	1	1	

Z-2182 -20 (20 determinaciones): Componentes **ES1** y **MT7** son suficientes para 20 reacciones. El componente **WB10** es suficiente para 11x3 cubetas de 70 ml cada una. El componente **PT1** es suficiente para 2 cubetas de 70 ml cada uno.

Z-2182 -5 (5 determinaciones): Componentes **ES1** y **MT7** son suficientes para 5 reacciones. El componente **WB10** es suficiente para 3x3 cubetas de 70 ml cada una. El componente **PT1** es suficiente para 2 cubetas de 70 ml cada uno.

5. Materiales requeridos pero no provistos.

- Sonda FlexISH
- Muestra control positiva y negativa
- Portaobjeto para microscopio, cargado positivamente
- Baño de agua (37°C, 98°C)
- Placa calefactora o hibridador
- Cámara húmeda + estufa de hibridación o hibridador
- Pipetas Ajustables (10 µl, 30 µl)
- Cubetas o baños de tinción
- Cronómetro
- Termómetro calibrado
- Etanol o alcohol reactivo
- Xyleno
- Agua Deionizada o destilada
- Cubreobjetos (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Adhesivo de goma, ejemplo, Fixogum Rubber Cement (Prod. No. E-4005-50/-125) o similar
- Microscopio de Fluorescencia mantenido adecuadamente (400-1000x)
- Aceite de inmersión aprobado para el microscopio de fluorescencia
- Conjunto de filtros apropiados

IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT

6. Almacenamiento y durabilidad

Los componentes del kit deben almacenarse a 2...8°C. Adicionalmente, el DAPI/DuraTect-Solution (MT7) debe ser almacenado protegido de la luz. Inmediatamente luego del uso, regresar los componentes a las condiciones de almacenamiento. Los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta mientras se mantienen estas condiciones de almacenamiento. No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

7. Precauciones de seguridad y eliminación de desechos

- ✓ Lea las instrucciones antes de usar este kit!
- ✓ No use los reactivos después de su fecha de caducidad!
- ✓ Algunos de los componentes del sistema contienen sustancias dañinas para la salud en concentración y volumen reducidos. Evite cualquier contacto directo con los reactivos. Tome las precauciones necesarias (utilice guantes desechables, gafas protectoras y batas de laboratorio).
- ✓ En caso de contacto con el reactivo, hay que enjuagar con abundante agua el sitio en cuestión!
- ✓ Puede solicitarse la hoja de datos de seguridad para el usuario profesional!
- ✓ No volver a usar los reactivos
- ✓ Las muestras no debe secarse durante los pasos de hibridación y de lavados
- ✓ DAPI/DuraTect-Solution (MT7) no debe ser expuesto a la luz, especialmente luz intensa, por largos periodos de tiempo, es decir, todas las etapas deben realizarse, en la medida de lo posible, en oscuridad y/ o utilizando contenedores a prueba de luz

Las siguientes declaraciones de peligro y precaución se asocian con los componentes del kit Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) y 5x FlexISH Wash Buffer (WB10).

Declaraciones de peligro y precaución



Advertencias

- H317 Puede causar reacción alérgica en la piel
- P261 Evite respirar el polvo / humo / gas / niebla / vapores / el aerosol.
- P272 La ropa de trabajo contaminada no debe ser permitida fuera del lugar de trabajo
- P280 Use guantes protectores/ropa de protección ocular/protección facial
- P302+P352

EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: lavar

con abundante agua y jabón.

En caso de irritación o erupción en la piel: Consultar a un médico.

Quitese la ropa contaminada y lávese antes de volver a usarla

H317 Puede causar reacción alérgica en la piel

P261 Evite respirar el polvo/humo/gas/niebla/vapores/el aerosol.

P272 La ropa de trabajo contaminada no debe ser permitida fuera del lugar de trabajo

8. Limitaciones

- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- Solo para uso profesional
- La interpretación clínica de cualquier tinción positiva, o su ausencia, debe ser realizada en el contexto de la historia clínica, morfología, otros criterios histopatológicos, así como también, otras pruebas diagnósticas. Es responsabilidad del patólogo calificado estar familiarizado con las sondas FISH, reactivos, paneles diagnósticos, y métodos usados para obtener la preparación teñida. La tinción debe realizarse en un laboratorio certificado y con licencia bajo la supervisión de un patólogo responsable de revisar las muestras teñidas y asegurar la idoneidad de los controles positivos y negativos.

La tinción de la muestra, especialmente la intensidad de la señal y la tinción de fondo, es dependiente de la manipulación y procesamiento de la muestra antes de la tinción. La fijación incorrecta, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento, seccionamiento o contaminación con otros especímenes o fluidos pueden producir artefactos o resultados falsos. Los resultados inconsistentes pueden resultar de las variaciones en los métodos de fijación y de inclusión, así como de las irregularidades inherentes dentro de la muestra.

- La sonda debe ser utilizada solo para detectar el loci descrito en 4. "reactivos provistos".
- El rendimiento fue validado utilizando los procedimientos descritos en esta instrucción de uso. Modificaciones a estos procedimientos podrían alterar el rendimiento y tiene que ser validado por el usuario.

9. Sustancias interesantes

Las células sanguíneas presentes en la muestra podrían exhibir autofluorescencia que dificulta el reconocimiento de la señal.

Los siguientes fijadores son compatibles con ISH:

- Fijador de Bouin
- Fijador BS
- Fijadores ácidos (por ejemplo, ácido pícrico)
- Fijador de Zenker

- Alcoholes (Cuando se usa solo)
- Cloruro de mercurio
- Formol (Formaldehído) 4% (10-20 IF)

10. Preparación de la muestra

Recomendaciones:

- Fijación en formalina 10% tamponada a pH neutro durante 24 hs a temperatura ambiente (15°C – 25°C)
- Tamaño de las muestras $\leq 0,5 \text{ cm}^3$.
- Utilice una parafina de buena calidad.
- La inclusión debe llevarse a cabo a temperaturas inferiores a 65°C.
- Prepare secciones de 2-4 μm mediante microtomo
- Utilice portaobjetos para microscopio cargado positivamente
- Fije por 2-16 h a 50-60°C.

11. Tratamiento preparatorio del dispositivo

5x FlexiSH Wash Buffer (WB10) es para ser preparado de acuerdo a las instrucciones en 12. "Procedimiento del ensayo". Todos los otros reactivos del kit están listos para su uso. No requiere reconstrucción, mezcla o dilución.

12. Procedimiento del ensayo

Día 1

Pasos previos

- (1) Preparación de 2 series de etanol (soluciones de 70%, 90% y 100% de etanol): Diluir etanol al 100% con agua deionizada o destilada. Estas soluciones pueden ser almacenadas en contenedores adecuados y pueden ser reutilizados por hasta 160 muestras.
- (2) Heat Pretreatment Solution Citric (PT1): Llenar una cubeta y calentar a 98°C.
- (3) Sonda FlexiSH: Mantener a temperatura ambiente antes de su uso, protegido de la luz. Antes de abrir el vial, mezclar mediante un vortex y centrifugar brevemente.

Pretratamiento (Desparafinación/Proteólisis)

- (1) Incubar los portaobjetos 2 x 10 min en xileno
 - (2) Incubar en etanol al 100%, 90%, 100%, 100% durante 2 min cada uno.
 - (3) Lavar 2x 2 min en agua deionizada o destilada
 - (4) Incubar durante 20 min en Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) precalentado a 98°C
- Se recomienda no usar más de 8 portaobjetos por cubeta. Luego de sumergir los portaobjetos corrobore la temperatura de Heat Pretreatment Solution Citric dentro de la cubeta iniciar el tiempo tan pronto como la temperatura de la solución haya alcanzado al menos 95°C

Día 1 o día 2

Pasos previos

- (1) Preparación de 1x FlexiSH Wash Buffer: Diluir 1 parte de 5x FlexiSH Wash Buffer (WB10) con 4 partes de agua deionizada o destilada. Llenar 3 cubetas con 1x FlexiSH Wash Buffer, precalentar una cubeta a 72°C y mantener a dos cubetas a temperatura ambiente.
- (2) DAPI/DuraTect-Solution (MT7): Mantener a temperatura ambiente antes de su uso, proteger de la luz.

Post-hibridación y detección

Asegúrese de secar completamente las secciones antes de la aplicación de la sonda ya que la humedad residual puede reducir la intensidad de la señal y/o afectar la morfología de la muestra.

Desnaturalización e hibridación

- (1) Pipetear 10 μl de la sonda ZFlexiSH en cada muestra pretratada
 - (2) Cubra, libre de burbujas, la muestra con un cubreobjeto (22 mm x 22 mm) y selle la sección
 - (3) Coloque los portaobjetos en una placa calefactora o en un hibridador y desnaturalizar el portaobjeto durante 10 min a 75°C.
 - (4) Realizar la hibridación durante 2 h hasta 16 h (es decir, durante la noche) a 37°C llevando los portaobjetos a un hibridador o a una cámara húmeda y un horno de hibridación
- Es fundamental que las muestras no se sequen durante la etapa de la hibridación

- (5) Trasladar los portaobjetos inmediatamente a agua deionizada o destilada, lavar por 2 x 2 min y posteriormente escurrir o dejar correr el agua.
 - (6) Añadir (gota por gota) Pepsin Solution (ES1) al portaobjeto y luego incubar durante 15 min a 37°C en una cámara húmeda
- El tiempo de incubación dependerá de múltiples factores, como el tipo y tiempo de fijación, el grosor de las secciones y del tipo de muestra. Como valor de referencia, se recomienda un tiempo de incubación de 2-30 min. Como regla general, se recomienda que el tiempo óptimo de proteólisis se establezca en pruebas previas.

- (7) Lavar durante 2 x 2 min en agua deionizada o destilada
- (8) Deshidratar en etanol 70%, 90% y 100% durante 1 min en cada concentración
- (9) Dejar que las secciones se sequen al aire.

(1) Retirar con cuidado "Rubber Cement" o pegamento.
 (2) Remover los cubreobjetos sumergiendo en 1x FlexISH Wash Buffer a temperatura ambiente durante 1-2 min.
 Para facilitar la remoción del cubreobjetos, este paso puede ser alternativamente realizado durante 2 min a 37°C.

(3) Lavar con 1x FlexISH Wash Buffer durante 10 min a 72°C.
 El 1x FlexISH Wash Buffer debe ser precalentado.
 Corroborar con un termómetro si es necesario. No utilizar más de 8 portaobjetos por cubeta.
 (4) Lavar con 1x FlexISH Wash Buffer durante 3 min a temperatura ambiente.
 (5) Incubar los portaobjetos en etanol al 70%, 90% y 100% durante 1 min en cada paso

(6) Secar las muestras al aire protegiéndolos de la luz.
 (7) Pipetear 25 µl de DAPI/DuraTect-Solution (MT7) sobre los portaobjetos. Evitar las burbujas, cubrir las muestras con un cubreobjetos (24 mm x 60 mm) Incubar en oscuridad durante 15 min.
 El uso de una pipeta punta esta cortada, puede facilitar el proceso de pipeteado. Evite largas exposiciones a la luz.

(8) Almacenar los portaobjetos en oscuridad. Para largos periodos de almacenamiento, coloque los portaobjetos a 2-8°C.
 (9) La evaluación de los objetos de estudio se lleva a cabo en el microscopio de fluorescencia. Se requiere un juego de filtros adecuado para las siguientes longitudes de onda:

Excitación	418 nm	467 nm	503 nm	532 nm	547 nm	580 nm	599 nm
Marcador fluorescente	ZyBlue	ZyGreen	ZyGold	ZyOrange	ZyRed		

13. Interpretación de resultados

Utilizando el juego de filtros adecuados en interfases o metafases de células normales o sin alteraciones cromosómicas, aparecerán dos señales fluorescentes por sonda, excepto para sondas diana de los cromosomas X y/o Y, donde el resultado será de ninguna a dos señales fluorescentes, dependiendo del género. En células con aberraciones cromosómicas se puede ver un patrón de señales diferente en interfases o metafases. Para una información más detallada sobre los resultados esperables, por favor, consultar el manual correspondiente para cada sonda.

14. Procedimientos de control de calidad recomendados

Con el fin de supervisar el correcto funcionamiento de los especímenes procesados y los reactivos de ensayo, cada

prueba cede ser acompañada por controles internos y externos. Si los controles internos y/o externos fallan en demostrar la tinción apropiada, los resultados con las muestras de pacientes deben ser considerados inválidos.

Control interno: Células no neoplásicas dentro de la muestra que exhiben un patrón de señal normal, por ejemplo, fibroblastos.
Control externo: Especímenes de control positivo y negativo validados.

15. Características de rendimiento

Referirse a las instrucciones de uso de la respectiva sonda.

16. Eliminación de desechos

La eliminación de reactivos debe llevarse a cabo según las regulaciones locales.

17. Solución de problemas

Cualquier desviación de las instrucciones de uso puede conducir a resultados de tinción inferior o a ninguna tinción en absoluto.

Señal débil o ausencia de señal

Posible causa	Corrección
Las secuencias diana no son accesibles	Usar controles apropiados
Las células o el tejido no han sido suficientemente fijados	Optimizar el tiempo de fijación
El pretratamiento con calor, hibridación, proteólisis, denaturalización o la temperatura de lavado rígoroso inadecuada	Revisar la temperatura de todos los dispositivos técnicos utilizando un termómetro calibrado
Pretratamiento proteolítico inapropiado	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina, incrementando o disminuyendo si es necesario
Evaporación de la sonda	Quando se utiliza un hibridador, el uso de las tiras húmedas/deposito llenos de agua es obligatorio. En un horno de hibridación, se requiere el

	uso de una cámara húmeda. Además, el cubreobjetos debe estar sellado completamente, por ejemplo, con <u>Fixogum</u> , para prevenir que la muestra se seque durante la hibridación
Baja concentración de <u>FlexISH Wash Buffer</u>	Corroborar la concentración de <u>FlexISH Wash Buffer</u>
Soluciones de deshidratación viejas	Preparar soluciones de deshidratación frescas
Microscopio de fluorescencia mal ajustado	Ajustar correctamente
Uso de conjunto de filtros inapropiados	Usar un conjunto de filtros apropiados para los fluorocromos de la sonda. El conjunto de filtros de paso de banda triple proporciona menos luz en comparación en comparación a uno de paso de banda dual o simple. Consecuentemente, las señales pueden aparecer más débiles usando un conjunto de filtros de paso de banda triple
Haz de luz demasiado fuerte al manipular sondas / portaobjetos	Realizar los pasos de hibridación y lavado en la oscuridad

Morfología de tejido degradado

Posible causa	Corrección
Muestras de células o tejidos fijados inadecuadamente	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador
Pretratamiento proteolítico inadecuado	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina
Secado insuficiente antes de la aplicación de la sonda	Extender el secado

Señales de hibridación cruzada; ruido de fondo

Posible causa	Corrección
Desparafinación incompleta	Utilizar soluciones frescas; Revisar los tiempos de desparafinación
Pretratamiento proteolítico Demasiado intenso	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina
Volumen de la sonda por área demasiado elevado	Reducir el volumen de la sonda por sección/área,

	distribuir la sonda gota a gota para evitar una concentración local
Los portaobjetos se enfriaron a temperatura ambiente antes de la hibridación	Transferir los portaobjetos rápidamente a 37°C
Concentración demasiado elevada del riguroso <u>FlexISH Wash Buffer</u>	Corroborar la concentración de <u>FlexISH Wash Buffer</u>
Temperatura del lavado que sigue a la hibridación demasiado baja	Revisar la temperatura; incrementar si es necesario
Deshidratación de las secciones entre las distintas incubaciones	Prevenir la deshidratación sellando el portaobjetos y realizando la incubación en un ambiente húmedo

Superposición de señales

Posible causa	Corrección
Espesor inapropiado de las secciones de tejido	Prepare secciones de 2-4 µm con micrótopo

La sección flota en el portaobjetos

Posible causa	Corrección
Recubrimiento del portaobjetos inadecuada	Utilizar portaobjetos apropiados (cargados positivamente)
Pretratamiento proteolítico demasiado fuerte	Reducir el tiempo de incubación con pepsina

Contratinción débil

Posible causa	Corrección
Baja concentración de DAPI	Usar DAPI/DuraTect-Solution (ultra) (Prod. No. MT-0008-0.8)
Tiempo de incubación de DAPI demasiado corto	Ajustar el tiempo de incubación del DAPI

18. Bibliografía

- Kievits T, et al. (1990) Cytogenet Cell Genet 53: 134-6.
- Wilkinson DG: In Situ Hybridization, A Practical Approach, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.

Marcas registradas:

ZytoVision® y FlexISH® son marcas registradas de ZytoVision GmbH.



ZytoVision GmbH

Fischkai 1

27572 Bremerhaven/ Germany

Phone: +49 471 4832-300

Fax: +49 471 4832-509

www.zytovision.com

Email: info@zytovision.com

Nuestros expertos se encuentran disponibles para contestar sus preguntas.

Por favor, contactar helptech@zytovision.com

INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

1. Por cualquier información puede consultar al siguiente teléfono: (011) 4555-4601 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a vuestra disposición.
2. La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S.A. pone a disposición del Cliente.

Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).

Establecimiento Importador: BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028

Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-284

09/22/16

IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT

FlexISH-

ERBB2/CEN 17

Dual Color Probe

(Sonda FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color)

REF Z-2166-200 20 (0.2 ml)

REF Z-2166-50 5 (0.05 ml)

Para la detección de amplificaciones del gen humano ERBB2 y satélites alfa del cromosoma 17 mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH)



IVD

Para uso diagnóstico in-Vitro según reglamento UE 98/79/CE

1. Uso indicado

El FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe (P1122) está indicado para la detección de amplificaciones del gen humano ERBB2 así como también, la detección de los satélites alfa del cromosoma 17 en muestras embebidas en parafina y fijadas en formalina, tal como en tejidos de cáncer de mama humano o cáncer gástrico mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH). La sonda está indicada para ser usada en combinación con FlexISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2182-5/-20). Un patólogo calificado debe interpretar los resultados en el contexto del historial clínico considerando los datos clínicos y patológicos del paciente.

2. Relevancia Clínica

El gen ERBB2 (también conocido como HER2 o NEU) se ubica en la región cromosómica 17q12 y codifica una glicoproteína de membrana de 185-190 kDa, p185, funcionando como un receptor del factor de crecimiento celular. La proteína p185 pertenece al subgrupo EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) de la

superfamilia RTK (receptor tirosina kinasa) que también incluye EGFR (ERBB1), ERBB3 (HER3) y ERBB4 (HER4). La amplificación del protooncogén ERBB2, observada en aproximadamente el 20% de todas las muestras de cáncer de mama, han sido correlacionadas con un mal pronóstico de la enfermedad. Resultados similares han sido obtenidos para una variedad de otras neoplasias malignas, como por ejemplo, cáncer de ovario, cáncer de estómago, y carcinoma de las glándulas salivales.

3. Principios del método

La técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) permite la detección y visualización de secuencias de ácidos nucleicos específicos en preparaciones celulares. Fragmentos de ADN marcadas con fluorescencia, también llamados sondas de FISH, y su complementaria hebra de ADN en las preparaciones son co-denaturalizadas y subsecuentemente, hibridadas. Luego, fragmentos de sondas inespecíficas y no unidas son removidas por pasos de lavados rigurosos. Después de la contracción del ADN con DAPI, los fragmentos de sondas hibridadas son visualizados utilizando un microscopio de fluorescencia equipado con filtros de excitación y emisión específicos para los fluorocromos con los cuales los fragmentos de la sonda FISH han sido directamente marcadas.

4. Reactivos provistos

El FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe está compuesto por:

- Polinucleótidos marcados con ZYGREEN (excitación 503 nm / emisión 528 nm) (~6.0 ng/μl), quienes permiten la detección de secuencias mapeadas en 17q12-q21.1* (chr17:37,572,531-38,181,308) conteniendo al gen ERBB2 (Ver Figura 1).
- Polinucleótidos marcados con ZYORANGE (excitación 547 nm / emisión 572 nm) (~1.5 ng/μl), quienes permiten la detección de secuencias mapeadas en 17p11.1-q11.1* (D17Z1), específicas para los satélites alfas de la región centromérica del cromosoma 17.
- ADN bloqueante
- Tampón de hibridación a base de formamida

* Según Human Genome Assembly GRCh37/hg19

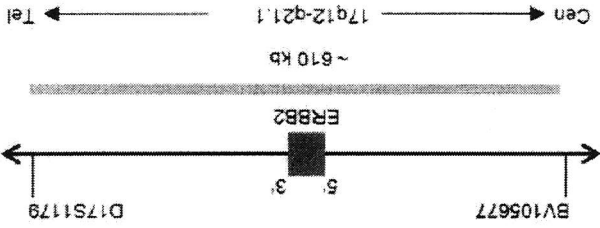


Figura 1. Mapa de la sonda ERB2 (No a escala)

El mapa ERB2 (No a escala) de la sonda ERB2 (No a escala) está disponible en los formatos:

- Z-2166-200: 0,2 ml (20 reacciones de 10 µl cada uno)
- Z-2166-50: 0,05 ml (5 reacciones de 10 µl cada uno)

5. Materiales requeridos pero no provistos.

- FlexiSH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2182-5/-20)
- Muestra control positiva y negativa
- Portaobjeto para microscopio, cargado positivamente
- Baño de agua (37°C, 98°C)
- Placa calefactora o hibridizador
- Cámara húmeda + estufa de hibridación o hibridizador
- Pipetas Ajustables (10 µl, 30 µl)
- Cubetas o baños de tinción
- Cronómetro
- Termómetro calibrado
- Etanol o alcohol reactivo
- Xileno
- Agua Deionizada o destilada
- Cubreobjetos (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Adhesivo de goma, ejemplo, Fixogum Rubber Cement (Prod. No. E-4005-50/-125) o similar
- Microscopio de Fluorescencia mantenido adecuadamente (400-1000x)
- Aceite de inmersión aprobado para el microscopio de fluorescencia
- Conjunto de filtros apropiados

6. Almacenamiento y durabilidad

Almacenar de 2 a 8°C en posición vertical protegido de la luz. Uso protegido de la luz. Volver a las condiciones de almacenamiento inmediatamente después del uso. No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. El producto es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta mientras se mantienen estas condiciones de almacenamiento.

7. Precauciones de seguridad y eliminación de desechos

- ✓ Lea las instrucciones antes de usar este kit!
- ✓ No use los reactivos después de su fecha de caducidad!
- ✓ Este producto contiene sustancias (en concentración y volúmenes reducidos) dañinas para la salud y potencialmente infeccioso. Evite cualquier contacto directo con los reactivos. Tome las precauciones

necesarias (utilice guantes desechables, gafas protectoras y batas de laboratorio)!
 ✓ En caso de contacto con el reactivo, hay que enjuagar con abundante agua el sitio en cuestión!
 ✓ Puede solicitarse la hoja de datos de seguridad para el usuario profesional!
 ✓ No volver a usar los reactivos
 ✓ Evite la contaminación cruzada de muestras ya que esto podría llevar a resultados erróneos
 ✓ La sonda no debe ser expuesta a la luz, especialmente intensa, por largos periodos de tiempo, es decir, que todas las etapas deben realizarse, en la medida de lo posible, en la oscuridad y / o utilizando contenedores a prueba de luz!

Declaraciones de peligro y precaución



Advertencias

H319	Causa seria irritación de los ojos
H351	Se sospecha que causa cáncer
H360FD	Puede dañar la fertilidad. Puede dañar a feto.
H373	Puede causar daño a órganos por exposición prolongada o repetida
P201	Obtenga las instrucciones especiales antes de usar
P206	No respirar el polvo / el humo / el gas / la niebla / los vapores / el aerosol.
P280	Use guantes protectores / ropa de protección / protección ocular / protección facial
P305+P351	EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS Enjuagar con agua por varios minutos. Retire los lentes de contacto, si están presentes
P308+P313	Si está expuesto o está afectado: Consulte a un médico. Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
P337+P313	Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.

8. Limitaciones

- Para uso en diagnóstico *in vitro*
- Solo para uso profesional
- La interpretación clínica de cualquier tinción positiva, o su ausencia, debe ser realizada en el contexto de la historia clínica, morfología, otros criterios histopatológicos, así como también, otras pruebas diagnósticas. Es responsable del patólogo calificado estar familiarizado con las sondas FISH, reactivos, paneles diagnósticos, y métodos usados para obtener la preparación teñida. La tinción debe realizarse en un laboratorio certificado y con licencia bajo la supervisión de un patólogo responsable de

revisar las muestras teñidas y asegurar la idoneidad de los controles positivos y negativos.

- La tinción de la muestra, especialmente la intensidad de la señal y la tinción de fondo, es dependiente de la manipulación y procesamiento de la muestra antes de la tinción. La fijación incorrecta, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento, seccionamiento o contaminación con otros especímenes o fluidos pueden producir artefactos o resultados falsos. Los resultados inconsistentes pueden resultar de las variaciones en los métodos de fijación y de inclusión, así como de las irregularidades inherentes dentro de la muestra.
- La sonda debe ser utilizada solo para detectar el loci descrito en 4. "reactivos provistos".
- El rendimiento fue validado utilizando los procedimientos descritos en esta instrucción de uso. Modificaciones a estos procedimientos podrían alterar el rendimiento y tiene que ser validada por el usuario.

9. Tratamiento preparatorio del reactivo

El producto está listo para usar. No requiere reconstitución, mezcla o dilución. Mantener la sonda a temperatura ambiente (15-25°C) antes de usar, protegido de la luz. Antes de abrir el vial, mezclar mediante un vórtex y centrifugar brevemente.

10. Procedimiento del ensayo

Pretratamiento de la muestra

Realizar el pretratamiento de las muestras (desparafinación, proteólisis) según las instrucciones de uso del FlexISH-Tissue Implementation Kit.

Desnaturalización e hibridación

(1) Pipetear 10 µl de la sonda en cada muestra pretratada. Evitar largas exposiciones de la sonda a la luz.

(2) Cubra, libre de burbujas, la muestra con un cubreobjeto (22 mm x 22 mm) y selle la sección. Se recomienda el uso de pegamento "Rubber Cement" (por ejemplo, Fixogum) para sellar.

(3) Colocar los portaobjetos en una placa calefactora o en un hibridador y desnaturalizar la muestra durante 10 min a 75°C.

(4) Realizar la hibridación durante 2 h hasta 16 h (es decir, durante la noche) a 37°C llevando los portaobjetos a un hibridador o a una cámara húmeda y un horno de hibridación.

Es fundamental que las muestras no se sequen durante la etapa de la hibridación.

11. Interpretación de resultados

Utilizando el conjunto de filtros adecuados, las señales de hibridación del gen ERBB2 marcado aparecen en verde; las señales de hibridación de las secuencias satélites alfa marcadas del centrómero del cromosoma 17 aparecen en naranja.

Situación normal: En la interfase de células normales o células sin aberraciones del cromosoma 17, aparecen dos señales ERBB2 y dos señales del cromosoma 17 (Ver Figura 2)

Situación aberrante: En células con una amplificación génica, se observa un número incrementado de señales génicas específicas o un conjunto de señales (clúster) (Ver figura 2).

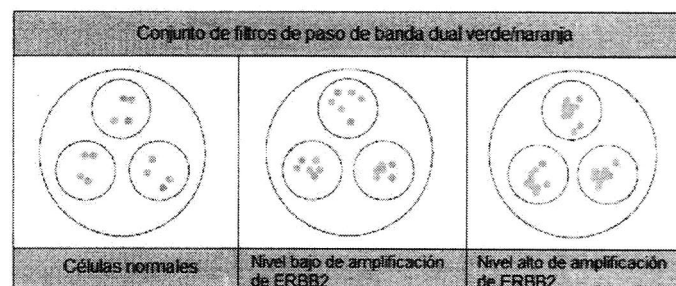


Figura 2: Resultados esperados en núcleos normales y aberrantes.

En algunas muestras anormales se puede observar otra distribución de la señal, la cual podría resultar en un patrón de señal diferente a la descrita anteriormente, indicando rearrreglos variantes. Un patrón de señal inesperado debe ser investigado.

Por favor, notar:

Debido a la cromatina descondensada, las señales individuales de FISH pueden aparecer como pequeñas señales agrupadas (clusters). Por tanto, 2 ó 3 señales del mismo tamaño separadas por una distancia igual o menor al diámetro de la señal, debe ser considerado como una única señal.

No evaluar núcleos superpuestos.

No cuente los núcleos sobre-digeridos (reconocidos por áreas oscuras visibles dentro del núcleo).

No cuente núcleos con intensa autofluorescencia, lo cual dificulta el reconocimiento de la señal.

Un resultado negativo o inespecífico puede ser causado por múltiples factores (Ver capítulo 15)

Con el fin de interpretar los resultados correctamente, el usuario debe validar su producto antes de ser utilizado en procedimientos diagnósticos según las guías nacionales y/o internacionales.

Señal débil o ausencia de señal

Posible causa	Las secuencias diana no son accesibles
Corrección	Usar controles apropiados
	Las células o el tejido no han sido fijados adecuadamente
	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador
	Revisar la temperatura de todos los dispositivos calientes, hibridación, proteólisis, denaturación o la temperatura de lavado riguroso inadecuada
	El pretratamiento con calor, hibridación, proteólisis, denaturación o la temperatura de lavado riguroso inadecuada
	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina, incrementando o disminuyendo si es necesario
	Pretratamiento proteolítico inapropiado
	Evaporación de la sonda
	Cuando se utiliza un hibridizador, el uso de las tiras húmedas/deposito llenos de agua es obligatorio. Cuando se usa un horno de hibridación, se requiere el uso de una cámara húmeda. Además, el cubreobjetos debe estar sellado completamente, por ejemplo, con Fixogum, para prevenir que la muestra se seque durante la hibridación
	Baja concentración del tampón de lavado stringency
	Soluciones de deshidratación viejas
	Microscopio de fluorescencia mal ajustado
	Ajustar correctamente
	Usar un conjunto de filtros apropiados para los fluorocromos de la sonda. El conjunto de filtros de paso de banda triple proporciona menos luz en comparación en comparación a un filtro de paso de banda dual o simple. Consecuentemente, las señales pueden aparecer más débiles usando un

12. Procedimientos de control de calidad recomendados

Con el fin de supervisar el correcto funcionamiento de los especímenes procesados y los reactivos de ensayo, cada prueba debe ser acompañada por controles internos y externos. Si los controles internos y/o externos fallan en demostrar la tinción apropiada, los resultados con las muestras de pacientes deben ser considerados inválidos.

Control interno: Células no neoplásicas dentro de la muestra que exhiben un patrón de señal normal, por ejemplo, fibroblastos.

Control externo: Especímenes de control positivo y negativo validados.

13. Características de rendimiento

Exactitud: La ubicación de la hibridación de la sonda fue evaluada en metafases distribuidas de un hombre cariotípicamente normal. En todos los especímenes evaluados, la sonda hibridó únicamente al loci esperado. No se observaron señales adicionales o hibridación cruzada. Por lo tanto, se calculó una precisión del 100%.

Sensibilidad analítica: Para la evaluación de la sensibilidad analítica, la sonda fue evaluada en metafases distribuidas de hombres cariotípicamente normales. Todos los núcleos mostraron el patrón de señal normal esperado en todos los especímenes ensayados. Por lo tanto, se calculó una sensibilidad analítica del 100%.

Especificidad analítica: Para la evaluación de la especificidad analítica, la sonda fue evaluada en metafases distribuidas de hombres cariotípicamente normales. En todos los especímenes ensayados, todas las señales hibridaron únicamente al loci diana esperado y no a otro loci. Por lo tanto, se calculó una especificidad analítica del 100%.

14. Eliminación de desechos

La eliminación de reactivos debe llevarse a cabo según las regulaciones locales.

17. Solución de problemas

Cualquier desviación de las instrucciones de uso puede conducir a resultados de tinción inferior o a ninguna tinción en absoluto.

	<i>conjunto de filtros de paso de banda triple</i>
Haz de luz demasiado fuerte al manipular sondas/portaobjetos	Realizar los pasos de hibridación y lavado en la oscuridad

Morfología de tejido degradado

Posible causa	Corrección
Muestras de células o tejidos fijados inadecuadamente	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador
Pretratamiento proteolítico inadecuado	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina
Secado insuficiente antes de la aplicación de la sonda	Extender el secado

Señales de hibridación cruzada; ruido de fondo

Posible causa	Corrección
Desparafinación incompleta	Utilizar soluciones frescas; Revisar los tiempos de desparafinación
Pretratamiento proteolítico demasiado intenso	Optimizar el tiempo de incubación con pepsina
Volumen de la sonda por área demasiado elevado	Reducir el volumen de la sonda por sección/área, distribuir la sonda gota a gota para evitar una concentración local
Los portaobjetos se enfriaron a temperatura ambiente antes de la hibridación	Transferir los portaobjetos rápidamente a 37°C
Concentración demasiado elevada del tampón de lavado stringency	Corroborar la concentración del tampón de lavado stringency
Temperatura del lavado que sigue a la hibridación demasiado baja	Revisar la temperatura; incrementar si es necesario
Deshidratación de las secciones entre las distintas incubaciones	Prevenir la deshidratación sellando el portaobjetos y realizando la incubación en un ambiente húmedo

Superposición de señales

Posible causa	Corrección
Espesor inapropiado de las secciones de tejido	Prepare secciones de 2-4 µm con micrótopo

La sección flota en el portaobjetos

Posible causa	Corrección
Recubrimiento del portaobjetos inadecuada	Utilizar portaobjetos apropiados (cargados positivamente)
Pretratamiento proteolítico demasiado fuerte	Reducir el tiempo de incubación con pepsina

Contratinción débil

Posible causa	Corrección
Baja concentración de DAPI	Usar DAPI/DuraTect-Solution (ultra) (Prod. No. MT-0008-0.8)
Tiempo de incubación de DAPI demasiado corto	Ajustar el tiempo de incubación del DAPI

18. Bibliografía

- Baselga J, et al. (1999) Semin Oncol 26: 78-83.
- Brockhoff G, et al. (2016) Histopathology [Epub ahead of print].
- Brunello E, et al. (2012) Histopathology 60: 482-8.
- Brunner K, et al. (2010) Anal Quant Cytol Histol 32: 78-89.
- Coussens L, et al. (1985) Science 230: 1132-9.
- Ettl T, et al. (2012) Br J Cancer 106: 719-26.
- Hwang CC, et al. (2011) Histopathology 59: 984-92.
- Hynes NE & Stern DF (1994) Biochim Biophys Acta 1198: 165-84.
- Kievits T, et al. (1990) Cytogenet Cell Genet 53: 134-6.
- Moelans CB, et al. (2011) Crit Rev Oncol Hematol 80: 380-92.
- Park JB, et al. (1989) Cancer Res 49: 6605-9.
- Popescu NC, et al. (1989) Genomics 4: 362-6.
- Sassen A, et al. (2008) Breast Cancer Res 10: R2.
- Slamon DJ, et al. (1987) Science 235: 177-82.
- Voutsas IF, et al. (2013) Int J Radiat Biol 89: 319-25.
- Wilkinson DG: In Situ Hybridization, A Practical Approach, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.
- Wolff AC, et al. (2013) J Clin Oncol 31: 3997-4013.

Marcas registradas:

ZytoVision® y FlexISH® son marcas registradas de ZytoVision GmbH.



ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven/ Germany
Phone: +49 471 4832-300
Fax: +49 471 4832-509
www.zytovision.com
Email: info@zytovision.com

Nuestros expertos se encuentran disponibles para contestar sus preguntas.

Por favor, contactar helptech@zytovision.com

INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

1. Por cualquier información puede consultar al siguiente teléfono: (011) 4555-4601 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a vuestra disposición.
2. La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S. A. pone a disposición del Cliente.

Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).

Establecimiento Importador: BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028

Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-1127-284

IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-17436943-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Abril de 2018

Referencia: 1-47-3110-1004-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.19 17:28:27 -03'00'

Mariela Garcia
Jefe II
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.19 17:28:29 -03'00'



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

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

Expediente nº 1-47-3110-1004/17-5

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma BIOARS S.A., se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: 1) FlexISH ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe; 2) FlexISH ALK/ROS1 DistinguISH Probe; 3) FlexISH – Tissue Implementation Kit .

Indicación de uso: Técnica de hibridación *in situ* usando sondas de ADN marcadas. La hibridación da lugar a la formación dúplex entre ciertas secuencias en el objeto de estudio, tales como tejidos con distintos tipos de cáncer, y la sonda ADN marcada correspondiente, mediante un microscopio de fluorescencia .

Forma de presentación: 1) - en kits de 0,2 ml: 20 reacciones de 10 µl cada uno

- en kits de 0,05 ml: 5 reacciones de 10 µl cada uno;

2) - en kits de 0,2 ml: 20 reacciones de 10 µl cada uno)

- en kits de 0,05 ml: 5 reacciones de 10 µl cada uno;

3) - envases para 5 determinaciones: Heat Pretreatment Solution Citric, 150 ml; Pepsin Solution, 1 ml; 5x FlexISH Wash Buffer, 150 ml; y DAPI/DuraTect-Solution, 0,2 ml.

- envases para 20 determinaciones: Heat Pretreatment Solution Citric 500 ml, Pepsin Solution 4 ml, 5x FlexISH Wash Buffer 500 ml y DAPI/DuraTect-Solution 0,8 ml.

Período de vida útil y condición de conservación: 1) a 3) TREINTA y SEIS (36) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C. Protegido de la luz.

Nombre y dirección del fabricante: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven, Alemania .

Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1127-284.

Disposición N°

5256

22 MAYO 2018

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.