



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-3312/19-6

VISTO el expediente N° 1-47-3312/19-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIODIAGNOSTICO S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: 1) NEONATAL IRT Screening Elisa; 2) Newborn Screening Extra Reagent.

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 establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

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 modificatorios.

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) de los productos médicos para diagnóstico de uso in vitro denominados: 1) NEONATAL IRT Screening Elisa; 2) Newborn Screening Extra Reagent, de acuerdo con lo solicitado por la firma BIODIAGNOSTICO S.A, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento G N° IF-2019-82944555-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1201-307”, 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°.- 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 CARACTERISTICOS

Nombre comercial: 1) NEONATAL IRT Screening Elisa; 2) Newborn Screening Extra Reagent.

Indicación de uso: 1) Inmunoensayo enzimático para la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en gotas de plasma seco en neonatos; 2) Kit de reactivos auxiliares para uso directo con los ensayos Neonatal Screening.

Forma de presentación: 1) Envases por:

Reactivos	192 determinaciones	576 determinaciones	1920 determinaciones
Pocillos	2 x (12 x 8)	6 x (12 x 8)	20 x (12 x 8)
Calibradores 0-5 Controles 1-2	1 juego	2 juegos	5 juegos
Solución tamponada de	1 x 55 ml	3 x 55 ml	1 x 500 ml

extracción			
Biotinilado anti-IRT	1 x 0.25 ml	3 x 0.25 ml	10 x 0.25 ml
Conjugado HRP	1 x 25 ml	3 x 25 ml	10 x 25 ml
Solución de lavado	2 x 55 ml	6 x 55 ml	2 x 500 ml
Sustrato cromogénico	1 x 25 ml	3 x 25 ml	1 x 250 ml
Reactivo de bloqueo	1 x 28 ml	3 x 28 ml	1 x 250 ml

2) Envases conteniendo: Solución de lavado (1 vial x 500 ml), Sustrato cromogénico (1 vial x 250 ml) y Reactivo de bloqueo (1 vial x 250 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 2) DIECIOCHO (18) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Nombre y dirección del fabricante: 1) y 2) ZENTECH SA. Liege Science Park, Avenue du Pré-Aily, 10, 4031, Angleur. (BELGICA).

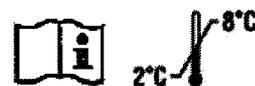
Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

Expediente N° 1-47-3312-19-6

71

PROYECTO DE RÓTULOS

RÓTULOS EXTERNOS



NEONATAL IRT
Screening ELISA

- 2 [SORB] [MTP]
- 1 [CAL] [CONTROL]
- 1 [EXT] [SOLN]
- 1 [Ab] [BIOT] [100X]
- 1 [CONJ] [HRP] [100X]
- 2 [BUF] [WASH] [10X]
- 1 [SUBS] [TMB]
- 1 [H2SO4] [0.5M]



ZenTech s.a.
 Liège Science Park
 Avenue du Pré Ailly, 10
 4031 ANGLEUR, Belgium
 Tel. : + 32-(0)4-361.42.32
 Fax : + 32-(0)4-367.00.63

info@zentech.be
www.zentech.be



IMPORTADOR: BIODIAGNOSTICO S.A. – Av. Ingeniero Huergo 1437 PB "I" (1107) – Buenos Aires
 – Argentina- Legajo Nº 1201 Directora Técnica: Dra Laura Mercapide Autorizado por ANMAT -
 PM 1201-307


 Bioq. Laura Mercapide
 Directora Técnica/Apoderada
 BIODIAGNÓSTICO S.A

72

PROYECTO DE RÓTULOS



NEONATAL IRT
Screening ELISA

- 20 **SORB** **MTP**
- 5 **CAL** **CONTROL**
- 1 **EXT** **SOLN**
- 10 **Ab** **BIOT** **100X**
- 10 **CONJ** **HRP** **100X**
- 1 **BUF** **WASH** **10X**
- 1 **SUBS** **TMB**
- 1 **H2SO4** **0.5M**



ZenTech s.a.
Liège Science Park
Avenue du Pré Aily, 10
4031 ANGLEUR, Belgium
Tel. : + 32-(0)4-361.42.32
Fax : + 32-(0)4-367.00.63

info@zentech.be
www.zentech.be

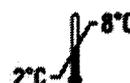


IMPORTADOR: BIODIAGNOSTICO S.A. – Av. Ingeniero Huergo 1437 PB "I" (1107) – Buenos Aires
– Argentina- Legajo Nº 1201 Directora Técnica: Dra Laura Mercapide Autorizado por ANMAT -
PM 1201-307

Laura Mercapide
Biol. Laura Mercapide
Directora Técnica/Apoderada
Biodiagnóstico S.A

73

PROYECTO DE RÓTULOS



NEONATAL IRT
Screening ELISA

- 6 SORB | MTP
- 2 CAL | CONTROL
- 3 EXT | SOLN
- 3 Ab | BIOT | 100X
- 3 CONJ | HRP | 100X
- 6 BUF | WASH | 10X
- 3 SUBS | TMB
- 3 H2SO4 | 0.5M



ZenTech s.a.
 Liège Science Park
 Avenue du Pré Aily, 10
 4031 ANGLEUR, Belgium
 Tel. : + 32-(0)4-361.42.32
 Fax : + 32-(0)4-367.00.63

info@zentech.be
www.zentech.be

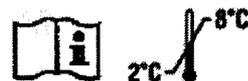


IMPORTADOR: BIODIAGNOSTICO S.A. – Av. Ingeniero Huergo 1437 PB “I” (1107) – Buenos Aires – Argentina- Legajo Nº 1201 Directora Técnica: Dra Laura Mercapide Autorizado por ANMAT - PM 1201-307


 Bioq. Laura Mercapide
 Directora Técnica/Apoderada
 BIODIAGNÓSTICO S.A

74

PROYECTO DE RÓTULOS



Newborn Screening Extra Reagents

1 **BUF** **WASH** **10X**

1 **SUBS** **TMB**

1 **H2SO4** **0.5M**

REF E-LI-000



ZenTech s.a.
Liège Science Park
Avenue du Pré Aily, 10
4031 ANGLEUR, Belgium
Tel. : + 32-(0)4-361.42.32
Fax : + 32-(0)4-367.00.63

info@zentech.be
www.zentech.be



LOT

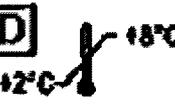


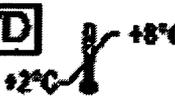
**IMPORTADOR: BIODIAGNOSTICO S.A. – Av. Ingeniero Huergo 1437 PB “I” (1107) – Buenos Aires
– Argentina- Legajo Nº 1201 Directora Técnica: Dra Laura Mercapide Autorizado por ANMAT -
PM 1201-307**

PROYECTO DE RÓTULOS

RÓTULOS INTERNOS NEONATAL IRT SCREENING ASSAY

IVD  
BUF WASH 10X **LOT** EZZ-HZF-XXX
500 mL  aaaa-mm-ij
 ZenTech

IVD  
BUF WASH 10X **LOT** EZZ-HZD-XXX
55 mL  aaaa-mm-ij
 ZenTech

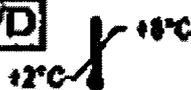
IVD  
SUBS TMB **LOT** GZZ-IC-XXX
250 mL  aaaa-mm-ij
 ZenTech


Bióq. Laura Meccapide
Directora Técnica/Apoderada
Biodiagnóstico S.A

PROYECTO DE RÓTULOS

76

IVD  
SUBS TMB
25 ml
 ZenTech
LOT GZZ-IE-XXX
 aaaa-mm-jj

IVD  
EXTR SOLN
55 mL
 ZenTech
LOT EZZ-LCD-XXX
 aaaa-mm-jj

IVD  
EXTR SOLN
500 mL
 ZenTech
LOT EZZ-LCR-XXX
 aaaa-mm-jj

PROYECTO DE RÓTULOS





[H2SO4|0.5M]

28 mL

[LOT] GZZ-KZO-XXX

aaaa-mm-jj

 ZenTech  





[H2SO4|0.5M]

260 mL

[LOT] GZZ-KZR-XXX

aaaa-mm-jj

 ZenTech  

Neonatal IRT




[CONJ|HRP]

25 ml

[LOT] EKR-AZ-XXX

aaaa-mm-jj

 ZenTech

Neonatal IRT




[Ab|BIOT|100x]

250 µl

[LOT] EKR-GZ-XXX

aaaa-mm-jj

 ZenTech

PROYECTO DE RÓTULOS

Neonatal
IRT

CAL CONTROL

IVD  

LOT EKR-BZ-xxx

 aaaa-mm-jj

 ZenTech

Neonatal
IRT

SORB MTP

IVD  

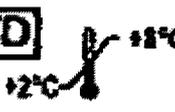
LOT EKR-DZ-xxx

 aaaa-mm-jj

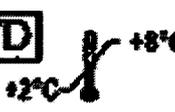
 ZenTech

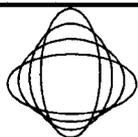
PROYECTO DE RÓTULOS

RÓTULOS INTERNOS Newborn Screening Extra Reagent

IVD  
BUF WASH 10X
500 mL
 **ZenTech**
LOT **EZZ-HZF-XXX**
⌚ **aaaa-mm-jj**

IVD  
H2SO4 0.5M
260 mL
 **ZenTech**   ⌚ **aaaa-mm-jj**

IVD  
SUBS TMB
250 mL
 **ZenTech**
LOT **GZZ-IC-XXX**
⌚ **aaaa-mm-jj**



ZenTech



NEONATAL IRT Screening ELISA

ESPAÑOL (es)

ZenTech s.a.

Liège Science Park
Avenue du Pré Aily, 10
4031 ANGLEUR, Belgium
Tel. : + 32-(0)4-361.42.32
Fax : + 32-(0)4-367.00.63

info@zentech.be
www.zentech.be

PROYECTO MANUAL DE INSTRUCCIONES

ISO15223	MEDICAL DEVICES SYMBOL	SÍMBOLO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS
	STORAGE TEMPERATURE LIMITATION	LIMITACION DE TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO
LOT	BATCH CODE	CÓDIGO DE LOTES
	USE BY	USO POR
	CONSULT OPERATING INSTRUCTIONS	CONSULTAR INSTRUCCIONES OPERATIVAS
IVD	<i>IN VITRO</i> DIAGNOSTIC DEVICE	DISPOSITIVO DE DIAGNÓSTICO <i>IN VITRO</i>
	MANUFACTURED BY	FABRICADO POR
REF	CATALOG NUMBER	NÚMERO DE CATÁLOGO

	SYMBOLS (EDMA recommendations)	SÍMBOLOS (recomendaciones EDMA)
	Number of determinations	Numero de determinaciones
CAL CONTROL	Calibrators & controls blood spots	Calibradores y controles de gotas de plasma
SORB MTP	Microtiterplate	Microplaca de titración
EXTR SOLN	Extraction solution	Solución de extracción
Ab BIOT 100x	Biotinylated anti-IRT to be diluted 100 fold or 200 fold	Anti-IRT biotinilado a diluirse en 100 veces /200 veces
CONJ HRP	Enzyme conjugate	Conjugado enzimático
SUBS TMB	Chromogen substrate	Sustrato de cromogeno
H₂SO₄ 0.5 M	Blocking reagent	Reactivo de bloqueo
BUF WASH 10X	Washing solution to be diluted 10 fold	Solución de lavado a diluirse 10 veces

Neonatal IRT Screening ELISA/ E-KR-MZ-010 / 04-18



ESPAÑOL

Inmunoensayo enzimático para determinación de tripsinógeno inmunorreactivo en gotas de plasma seco de neonatos

E-KR-192C (192 pruebas)
 E-KR-576C (576 pruebas)
 E-KR-1920C (1920 pruebas)

SÓLO PARA USO DIAGNÓSTICO IN VITRO

1. USO PREVISTO

El Ensayo de detección de IRT en neonatos es un inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en neonatos usando muestras de plasma secas recogidas en papel de filtro 903®. Este kit se usa como una ayuda para identificar neonatos que presentan un mayor riesgo de tener fibrosis quística.

El kit no debe usarse como prueba confirmatoria.

2. APLICACIONES CLÍNICAS

La fibrosis quística (CF o mucoviscidosis), la enfermedad genética letal más común que afecta a los caucásicos, se trata de una enfermedad multisistema, caracterizada muy frecuentemente por una enfermedad obstructiva crónica pediátrica, insuficiencia exocrina pancreática y concentraciones de electrolitos en el sudor anormales. El diagnóstico del CF se basa en una combinación de los descubrimientos clínicos que aparecen arriba y/o un historial familiar positivo de la enfermedad conjuntamente con una prueba de sudor anormal. En los primeros meses de vida, los neonatos con fibrosis quística presentan concentraciones de IRT elevadas consistentes. Un ensayo de una gota de plasma seco para la IRT tiene potencial como una prueba de detección de CF en el neonato.

Aunque no existe cura, a los neonatos que se les detecta CF pueden beneficiarse de un diagnóstico precoz y tratamiento en especial que apoye los cuidados nutricionales y pulmonares.

3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El ensayo de detección IRT en neonatos es un Ensayo sándwich. Las tiras están revestidas con un anticuerpo IRT que captura el IRT presente en la muestra. Tras la incubación y un paso de lavado para eliminar el material no ligado, se añade un anticuerpo biotinilado anti-IRT a los calibradores y muestras. Tras un seguro lavado, se añade estreptavidina-peroxidasa a los pocillos que se une con gran afinidad a la biotina.

Tras una tercera incubación y un paso de lavado, se detecta el inmunocomplejo mediante la reducción de 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) por HRP. El desarrollo de un color azul es directamente proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra o estándar. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico y se lee la absorbancia a 450 nm y 405 nm are usando un lector de microplaca de titración ELISA.

4. REACTIVOS QUE SE ADJUNTAN EN EL KIT

1. **Microplaca de titración revestida:** tiras revestidas de anticuerpo tripsina antihumano policlonal
2. **Calibradores IRT y controles:** bolsa de aluminio con calibradores C0-C5 y controles internos L1-L2 (gotas de plasma seco en papel de recogida de especímenes 903®)

usando matriz humana que contiene una cantidad específica de tripsina humana)

3. **Solución tamponada de extracción:** solución tamponada preparada para su uso con BSA y Tween 20. Conservante: Proclin 0.05%.
4. **Anti-IRT biotinilado:** anticuerpo anti-IRT biotinilado concentrado.

Diluya la solución concentrada 1:100 con una solución tamponada de extracción, por ejemplo, 100 µl + 10 ml. Para automatizar la prueba, solución diluida de concentrado a 1: 200 con tampón de extracción. Prepare sólo la cantidad necesaria de anticuerpo diluido para realizar la prueba (tener en cuenta el volumen muerto de la máquina).

El anticuerpo diluido es estable durante 5 semanas a 4 ° C.

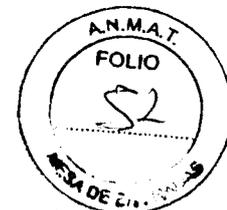
5. **Conjugado:** streptavidina-peroxidasa en una solución de estabilización. Conservante: Proclin 300 0.05%. Preparado para su uso.
6. **Solución de lavado:** 10x de solución tamponada fosfatada concentrada con detergente. Conservante: Timerosal 0.01%. Diluya la solución de concentración 1: 10 con agua desionizada o destilada libre de gérmenes y fresca, por ejemplo, 55 ml + 495 ml = 550ml. La conservación de la solución de lavado concentrada a bajas temperaturas (2-8°C) puede provocar la formación de cristales. Estos cristales se disuelven mediante calentamiento (37°C) o dilución a concentraciones de trabajo. Estabilidad tras la dilución: 10 semanas a TA (20-25° C).
7. **Sustrato cromogénico:** 3.3'-5.5' Tetrametilbenzidina. Preparado para su uso
8. **Reactivos de bloqueo:** H₂SO₄, 0.5M. Preparado para su uso
9. **Cintas de sellado**

Reactivos	Cantidad 192 pruebas	Cantidad 576 pruebas	Cantidad 1920 pruebas	Estado físico
Pocillos	2 x (12 x 8)	6 x (12x8)	20 x (12 x 8)	Preparado para su uso
Calibradores 0-5	1 juego	2 juegos	5 juegos	Plasma seco
Controles 1-2				
Solución tamponada de extracción	1 x 55 ml	3 x 55 ml	1 x 500 ml	Preparado para su uso
Biotinilado anti-IRT	1 x 0.25 ml	3 x 0.25 ml	10 x 0.25 ml	concentrado 100x
Conjugado HRP	1 x 25 ml	3 x 25 ml	10 x 25 ml	Preparado para su uso
Solución de lavado	2 x 55 ml	6 x 55 ml	2 x 500 ml	concentrado 10x
Sustrato cromogénico	1 x 25 ml	3 x 25 ml	1 x 250 ml	Preparado para su uso
Reactivo de bloqueo	1 x 28 ml	3 x 28 ml	1 x 250 ml	Preparado para su uso
Cintas de sellado	6	18	0	

5. ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD DEL KIT

- Guarde el kit y los reactivos a 2-8°C en recipientes cerrados cuando no se use, pero asegúrese que todos los reactivos están equilibrados a 20-25°C antes de usarlos.
- Mantenga las gotas de plasma seco entre 2 y 8 °C en la bolsa original que contiene desecante. Se debe tener cuidado en sellarla bien. **Recomendamos que preferentemente mantenga las gotas de plasma a - 20°C durante periodos más prolongados.**
- Los pocillos de microtitración deben guardarse a 2- 8 °C. Una vez que se abra la bolsita con lámina se debe tener cuidado en volverla a sellar bien.

PROYECTO MANUAL DE INSTRUCCIONES



- Los reactivos sin abrir mantienen la reactividad hasta la fecha de caducidad que se muestra en la etiqueta. No use reactivos más allá de esa fecha.

6. MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- Pipetas automáticas individuales o multicanal para tratar volúmenes en la gama de 10 a 1000 µl con una precisión de ± 1.5% sobre la gama de 10-100 µl.
 - Un lector de microplacas de titración capaz de leer la absorbancia a 450nm, 405nm y 630 nm
 - Un perforador que produzca discos de 3 mm (1/8").
 - Un agitador de microplacas de titración (900rpm).
 - Tarjetas de recogida de plasma. La información impresa previamente mínima necesaria es:
 - nombre del bebé
 - nombre de la madre
 - número ID del paciente
 - fecha de nacimiento
 - sexo
 - fecha de recogida del espécimen
 - dirección e identidad del remitente
 - nombre y número de teléfono del facultativo
 - fabricante y número de lote del papel de filtro indicado en el papel de filtro
- El papel de filtro debe ser únicamente 903®.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Solo para uso diagnóstico in vitro.

Para evitar cualquier contaminación personal o del medio ambiente, se deben tomar las siguientes precauciones:

- Utilice guantes desechables para manipular material potencialmente infeccioso y realizar el análisis.
- No pipetee los reactivos con la boca.
- Durante el análisis no fume, coma, ni beba. Tampoco debe aplicarse ningún cosmético.
- Todos los materiales de origen humano utilizados para la preparación de este kit deben haber sido sometidos a análisis de HBsAg, anti-VIH y anti-HCV, con resultados negativos. Dado que actualmente ninguna prueba puede garantizar la total ausencia de estos virus, todos los reactivo y las muestras utilizados para el análisis deben ser considerados como potencialmente infecciosos; por lo tanto, los desechos de los análisis deben ser descontaminados y eliminados con arreglo a los procedimientos de seguridad establecidos. El material desechable que sea inflamable debe ser incinerado; el material desechable no inflamable debe ser esterilizado en autoclave, al menos durante 1 hora a 121°C. A los desechos líquidos debe añadirse hipoclorito sódico en una concentración final al 3%. Deje que el hipoclorito actúe durante 30 minutos, como mínimo. Los desechos líquidos que contengan ácido deben ser neutralizados con cantidades de base apropiadas antes del tratamiento con hipoclorito sódico.
- Evite salpicaduras y la formación de aerosol; en caso de salpicaduras, lave cuidadosamente con una solución de hipoclorito sódico al 3% de sodio y deseche este líquido resultante de la limpieza como residuo potencialmente infeccioso.
- Algunos reactivos contienen azida de sodio como conservante; para evitar la formación de azidas metálicas explosivas en cañerías de plomo y cobre, los reactivos deben desecharse por los desagües correspondientes con grandes cantidades de agua.
- El sustrato cromogénico y el reactivo de bloqueo se deben manejar con cuidado. Evite el contacto con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de accidente, aclare con abundante agua corriente.
- La solución de lavado contienen Timerosal y el tampón de extracción y el conjugado contienen Proclin. Este producto es altamente tóxico si se inhala, se traga o por contacto con la piel. Mantenga alejado de la comida o bebida.

- Use ropa y gafas de protección. En caso de contacto con la piel o los ojos, enjuague muy bien con agua. En caso de un accidente consulte inmediatamente a un médico y muéstrele la etiqueta del producto.
- La solución de bloqueo contiene ácido sulfúrico (4,9% w/w) (H331/H314/H315)

Indicaciones de peligro

H331 Tóxico en caso de inhalación
H314 Provoca quemaduras
H315 Provoca irritación cutánea

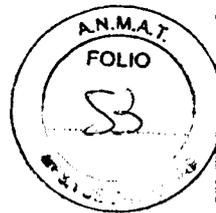
Para obtener resultados reproducibles, se deben observar las siguientes reglas:

- No mezcle los reactivos de diversos números de lote o de otros fabricantes.
- No congele los equipos.
- Se recomienda respetar estrictamente los plazos y las temperaturas específicos de incubación para obtener resultados exactos.
- Permita que las tiras de microplacas y los reactivos se adapten a la temperatura ambiente antes de abrirlos y usarlos.
- No utilice los reactivos después de su fecha de caducidad.
- El lavado incompleto o ineficaz puede causar una pérdida de precisión y aumentar el ruido de fondo.
- Utilice vidrio escrupulosamente limpio, libre de cualquier contaminación por iones del metal o sustancias oxidantes.
- Utilice agua destilada almacenada en recipientes perfectamente limpios.
- No utilice un suero contaminado por microbios o una muestra turbia.
- Las contaminaciones cruzadas de los reactivos o las muestras pueden causar resultados falsos. Utilice una extremidad limpia, nueva, desechable de la pipeta para cada manipulación de reactivo o muestra.
- No exponga el sustrato a la luz durante el almacenamiento o la incubación.
- Siga los tiempos de incubación exactos. Dispense el cromógeno y el reactivo de bloqueo en no más de 3-4 minutos; dispense los dos reactivos en la misma secuencia.
- Cantidades residuales de azida de sodio (NaN₃) pueden destruir la actividad enzimática de la conjugación.
- Rastros de hipoclorito pueden destruir la actividad biológica de muchos reactivos.

Una variedad de factores influyen el resultado del análisis. Éstos incluyen la exactitud y la reproductibilidad del pipeteado, el fotómetro usado, y el respeto del tiempo de incubación durante el análisis.

8. RECOGIDA DE MUESTRAS

Las muestras de plasma se recogen y secan en el papel de filtro reservado para programas de detección en neonatos (903®). Se pincha el talón del bebé con una lanceta de plasma estéril. La gota de plasma obtenida se humedece sobre el papel de filtro en el centro del círculo impreso en el papel de recogida de especímenes. Ambos lados del La muestra posteriormente se seca al aire durante 4 horas a temperatura ambiente y se guarda en sobres de papel sellado o recipientes que ofrecen protección frente a la humedad, luz, calor y contacto con otros materiales. Los discos de muestra deben punzonar en áreas similares en cada gota de sangre individual. No punzone discos de muestra en áreas que incluyan marcas impresas o que estén cerca de los bordes de la gota de plasma.



PROYECTO MANUAL DE INSTRUCCIONES

9. PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

La fiabilidad de los resultados depende del cumplimiento estricto al procedimiento descrito.

Diseño de placa de ensayo sugerida (incluida únicamente como una guía).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C0	C0	Smp									
B	C1	C1										
C	C2	C2										
D	C3	C3										
E	C4	C4										
F	C5	C5										
G	L1	L1										
H	L2	L2										

Preparación de la muestra

- Lleve todos los reactivos y curva estándar a temperatura ambiente antes de usarlos.
- Seleccione el número que requiera de tiras de micro titración y colóquelas en el soporte par alas tiras teniendo en cuenta el número de calibradores, controles L1-L2 y muestras a ensayar. Se recomienda realizar la curva estándar en el duplicado.
- Siguiendo el diseño sugerido de la placa, vierta gotas de plasma de 3 mm (1/8") de diámetro de los calibradores (C0 a C5) y controles (L1 y L2) en sus respectivo pocillos. Vierta los especimenes del paciente en los restantes pocillos individuales teniendo en cuenta la posición de cada muestra de paciente en la placa. Las gotas deben verterse en el centro de los discos. No autoclave los calibradores, los controles internos o las muestras del paciente antes de verterlos.

Procedimiento manual:

A. Extracción del IRT

- Añada 100 µl de solución tamponada de extracción a cada pocillo. Cada pocillo debe examinarse visualmente para asegurarse que las gotas de plasma están completamente sumergidas en la solución tamponada de extracción. Cubra los pocillos con Cintas de sellado para evitar la evaporación.
- Incube la placa durante 1h a temperatura ambiente sobre un agitador de placa orbital (la velocidad recomendada es 900 rpm). Asegúrese de realizar una inspección periódica visual de que el cada disco está totalmente sumergido en la solución tamponada de extracción.
- Tras la elución, incube la placa toda la noche a 4°C
- Prepare la solución de lavado de trabajo y la solución anti-IRT biotinilada de trabajo (véase sección 4).
- Tras la incubación, vacíe todos los pocillos completamente invirtiendo la placa. Asegúrese que todas las gotas de plasma se eliminan. Remítase a la sección 7 para la eliminación adecuada de muestras biológicas.
- Lave cada pocillo 3 veces con 350 µl de solución de lavado diluida. Tras cada paso de lavado, asegúrese que todos los pocillos están vacíos (líquido restante < 15 µl). tras el último lavado, retire con cuidado el fluido restante dando unos golpes a las tiras del papel de tejido antes del siguiente paso. Por favor, tenga en cuenta que un lavado incompleto o insuficiente provocará una mala precisión y un fondo elevado.

B. Formación del inmunocomplejo

- Añada 100 µl de solución anti-IRT biotinilado diluido en cada pocillo.
- Cubra los pocillos con película adhesiva. Incúbelos durante 2h a temperatura ambiente (20-25°C).
- Tras la incubación, repita el lavado tal y como se describe arriba.

C. Reacción de amplificación

- Añada 100 µl de conjugado estreptavidina-HRP preparada para su uso a cada pocillo.

- Cubra los pocillos con cinta adhesiva. Incúbelos durante 30 min a temperatura ambiente (20-25°C).
- Tras la incubación repita el lavado tal y como se describe arriba.

D. Generación del color

- Dispense 100 µl de solución TMB a todos los pocillos.
- Incúbelos durante 15 minutos a temperatura ambiente (20-25°C) manteniendo la placa alejada de la luz, sin agitarla.
- Tras 15 minutos de incubación, detenga la reacción enzimática añadiendo 100 µl de solución de detención a todos los pocillos.

E. Lectura de la placa

Mida la absorbancia a 450 nm y a 405 nm. Se recomienda la lectura de la longitud de onda dual usando 630 nm o 690 nm como longitud de onda de referencia, pero no es obligatorio. La absorbancia debe leer en 20 minutos tras completar el ensayo.

Pocillos	Calibrador r (C0-C5)	Control (L1-L2)	Muestras
Reactivos			
Calibradores	1 x 3.0mm	----	----
Controles	----	1 x 3.0mm	----
Muestras	----	----	1 x 3.0mm
Solución tamponada de extracción	100 µl	100 µl	100 µl
- Cubra la placa y realice una elución durante 1h a 900 rpm y RT - Incube la placa por la noche a 4°C - Aspire y lave 3 x 350 µl			
Biotinilado Ab	100 µl	100 µl	100 µl
- Cubra la placa e incúbela durante 2h a TA - Aspire y lave 3 x 350 µl			
Estreptavidina-HRP	100 µl	100 µl	100 µl
- Cubra la placa e incúbela durante 30 min a TA - Aspire y lave 3 x 350 µl			
Sustrato de cromo	100 µl	100 µl	100 µl
- Cubra la placa e incúbela durante 15 min a TA alejada de la luz			
Reactivo de bloqueo	100 µl	100 µl	100 µl
- Lectura : 450-405nm y 630 nm como referencia			

Automatizar procedimiento:

Antes de comenzar la prueba, lo necesario para preparar la solución de lavado de trabajo y trabajando solución anti-IRT biotinilado a una dilución de 1: 200 (véase el capítulo 4).

Automatizar el procedimiento sigue el protocolo proporcionado junto con la máquina. Tenga cuidado de que los punzones tendrán que ser retirado de la placa de microtitulación después de la primera incubación.

10. CÁLCULO DE LOS RESULTADOS

COMPRUEBE EN EL PROSPECTO DE LA CAJA DE CADA LOTE LOS VALORES PRECISOS DE LOS CALIBRADORES Y CONTROLES.

La cantidad de IRT en la muestra del paciente se calcula a partir de una curva estándar preparada a partir una cantidad conocida de tripsina humana calibrada por un método interno. En la actualidad, no está disponible material de referencia estandarizado para IRT.

- Promedie los duplicados de absorbancia para todos los calibradores, controles y pacientes.
- Dibuje un gráfico de semi registros de la forma siguiente:

ORDINALES: valor de densidad óptica medido para cada calibrador

ABSCISO: concentraciones de cada calibrador (escala logarítmica decimal)

3. Trace los valores de densidad óptica de las muestras en la curva

$$O.D. = f(\text{concentración})$$

4. Lea el valor de concentración de abscisos

Los resultados de un ensayo típico se muestran debajo. Esta curva es para la ilustración y no debe usarse para calcular los resultados del paciente.

Una curva con spline cúbica con sombras puede usarse para calcular los resultados.

La concentración máxima que puede reportarse es limitada por las características de rendimiento lineal del fotómetro usado.

	[IRT] µg/L	OD 450nm
Cal 0	0.0	0.023
Cal 1	12.5	0.211
Cal 2	25.0	0.560
Cal 3	50.0	1.030
Cal 4	100.0	1.590
Cal 5	200.0	3.362
Control 1	22.7	
Control 2	96.0	

11. CONTROL DE CALIDAD

Se deben monitorizar rutinariamente los controles internos (L1-L2) incluidos en el kit para comprobar que las concentraciones medidas se encuentran dentro de los valores declarados. Estos controles proporcionan información valiosa respecto a la validez de la prueba conforme a las especificaciones del fabricante.

Se debe incluir de forma rutinaria un control externo que contenga IRT a diferentes niveles en cada ensayo.

12. VALORES DE ALCANCE NORMALES ESPERADOS

El alcance normal sugerido y el recorte del ELISA de detección de IRT en neonatos son solo directrices. Cada laboratorio debe establecer umbrales específicos y alcances basándose en el rendimiento del ensayo en su laboratorio y con la población demográfica constituyente.

N	Media (µg/L)	Valores percentiles		
		95th	97.5th	99th
200	32.6	70.1	75.1	90.8

13. RENDIMIENTO DEL ENSAYO

LÍMITE DE DETECCIÓN

La sensibilidad se calculó basándose en la curva de calibración y se expresó como la dosis mínima que muestra una diferencia significativa del calibrador cero (valor medio + 3 S.D.). Este valor es 4,73 µg/L.

PRECISIÓN

Se evaluó la precisión en la variabilidad intra- e interensayo usando 3 muestras con diferentes concentraciones de IRT.

Intraensayo

La variación dentro de cada ronda se determina probando 3 muestras diferentes en réplicas en un ensayo. La variabilidad dentro del ensayo se muestra debajo:

Muestra	Media [IRT] ± S.D. µg/L	CV %	Réplicas
1	32.28 ± 4.73	14.66	16
2	125.08 ± 18.85	15.07	16
3	243.12 ± 27.72	11.40	16

Interensayo

Se determina la variación entre rondas mediante pruebas de réplicas de tres muestras diferentes en 4 ensayos diferentes. La variación entre ensayos se muestra debajo:

Muestra	Media [IRT] ± S.D. µg/L	CV %	Réplicas
1	43.21 ± 6.73	15.57	16
2	126.85 ± 10.86	8.56	16
3	294.23 ± 25.24	8.56	16

14. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

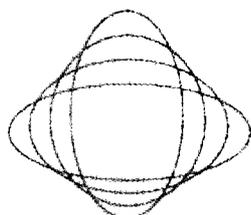
- El Ensayos de detección de IRT en neonatos es un método de detección para medir la concentración de IRT en especímenes de gotas de plasma del neonato.
- Unos resultados elevados no son diagnósticos por si mismos de fibrosis quística pero indican la necesidad de más estudios en el neonato a partir de los cuales se recibió el espécimen presuntamente positivo.
- Para asegurar unos resultados precisos y fiables, asegúrese que todos los discos de gotas de plasma se encuentran dentro de la solución de extracción durante el periodo de incubación.
- Se aconseja un cumplimiento estricto del protocolo para obtener resultados fiables. Cualquier modificación o cambio realizado en el kit o el procedimiento del ensayo es responsabilidad del usuario.
- Este ensayo está diseñado para usarse con especímenes de plasma seco que están recogidos exclusivamente en papel de filtro 903®.
- No use plasma del cordón umbilical.
- Variaciones demográficas, peso del bebé, edad, si es prematuro pueden afectar las concentraciones de IRT. Los laboratorios deben ser conscientes de todos estos factores.
- La concentración de IRT es frecuentemente alta inmediatamente después del nacimiento; por lo tanto, se mejora la especificidad si la prueba se realiza tras el primer día de edad. Un espécimen recogido entre las 24 y 48 horas de edad es óptimo. Existe asimismo un descenso relacionado con la edad de los niveles de IRT en niños con CF.
- Niños que no presentan CF pueden también presentar niveles elevados de IRT en el periodo de neonato, pero estos niveles descienden a normales en las primeras semanas de vida.
- Los bebés prematuros o enfermos pueden dar un falso seguimiento positivo debido a un aumento de esfuerzo en el cuerpo.
- Es probable que muchos bebés con CF y meconio ileo den resultados de detección negativos cuando se les hace la prueba la primera semana de vida
- Los especímenes recogidos antes de 24 horas de edad pueden mostrar un falso positivo o un falso negativo. Es extremadamente importante realizar una segunda detección en estos bebés a la mayor brevedad posible para asegurarse que el bebé cuyo nivel de IRT no se ha estabilizado y continúa subiendo, no se pierda. Un pequeño porcentaje de bebés serán detectados únicamente en un segundo seguimiento.
- Las formas suaves o atípicas de CF puede que no demuestren niveles de IRT elevados en el periodo de neonato

- Las heces contienen grandes cantidades de tripsina/tripsinógeno e incluso la contaminación en trazas de gotas de plasma por las heces (no visible al ojo desnudo) pueden aumentar los resultados del IRT. Es, por lo tanto, tremendamente importante que se limpie bien el talón antes de tomar la muestra.

El plasma humano contiene una amplia variedad de especies de tripsinógenos que reaccionan de forma diferente con los anticuerpos usados en el inmunoensayo. Solo las muestras que usan plasma de neonatos afectados serían representativas de las formas moleculares de IRT presentes en esta edad para esta patología. Como estas muestras no pueden usarse para la preparación de la curva estándar, se uso la preparación, comercial de tripsinógeno catódico humano a una concentración elevada.

15. BIBLIOGRAPHY - BIBLIOGRAFIA

1. Castellani C, Southern KW, Brownlee K et al. *European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening.* Journal of Cystic Fibrosis 8 (2009) 153-173
2. Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C (2005) *False positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT-DNA-IRT): should we adjust IRT cut-off to ethnic origin?* J Inherit Metab Dis 28: 813-818.
3. Crossley JR, Elliot RB, Smith PA, *Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn.* Lancet 1:472-4 (1979)
4. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB. *Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots.* Clin Chim Acta. 1981 Jun 18; 113 (2):111-21.
5. Dhondt JL, Farriaux JP. *What do immunoreactive trypsin assays measure?* Screening. 1994;3(1):33-38
6. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershon W, Laxova A, Li Z and Philip M. Farrell PM. *Clarification of Laboratory and Clinical Variables That Influence Cystic Fibrosis Newborn Screening With Initial Analysis of Immunoreactive Trypsinogen.* Pediatrics. 2009 Feb;123(2):e338-46
7. Korzeniewski SJ, Young WI, Hawkins HC et al. *Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborns and implications for cystic fibrosis newborn screening.* Pediatric Pulmonology 46:125-130 (2011)
8. Li L, Zhou Y, Bell CJ, Earley MC, Hannon WH, Mei JV. *Development and characterization of dried blood spot materials for the measurement of immunoreactive trypsinogen.* J Med Screen. 2006;13 (2):79-84.
9. Rodrigues R., Gabetta CS., Pedro KP. et al. *Cystic fibrosis and neonatal screening.* Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 4:s475-8



ZenTech



INSTRUCCIONES DE USO

REF E-LI-000

Newborn Screening Extra Reagents



Uso:

Kit de Reactivos auxiliares para uso directo con los ensayos Neonatal Screening:

- NEONATAL TSH Screening ELISA
- NEONATAL IRT Screening Assay
- ELIZEN Neonatal 17 OH-P Screening

Material

1. **BUF WASH 10X** Solución de lavado: 1 vial of 500 ml conteniendo 10x de solución tamponada fosfatada concentrada con detergente. Conservante: Timerosal 0.01%.

Diluya la solución de concentración 1: 10 con agua desionizada o destilada libre de gérmenes y fresca, por ejemplo, 55 ml + 495 ml = 550ml. La conservación de la solución de lavado concentrada a bajas temperaturas (2-8°C) puede provocar la formación de cristales. Estos cristales se disuelven mediante calentamiento (37°C) o dilución a concentraciones de trabajo. Estabilidad tras la dilución: 10 semanas a TA (20-25° C).

2. **SUBS TMB** Sustrato cromogénico : 3.3'-5.5' Tetrametilbenzidina. 1 vial x 250 ml. Listo para su uso

3. **H₂SO₄ 0.5 M** Reactivos de bloqueo: Sc H₂SO₄, 0.5M. 1 vial x 250 ml. Listo para su uso

Procedimiento de uso: Referirse a las instrucciones de uso de cada de los ensayos NEONATAL TSH Screening ELISA, NEONATAL IRT Screening Assay ó ELIZEN Neonatal 17 OH-P Screening.

Precauciones y Advertencias:


Bióq. Laura Merzapide
Directora Técnica/Apoderada
Biodiagnóstico S.A



PROYECTO MANUAL DE INSTRUCCIONES

La solución de bloqueo contiene ácido sulfúrico (4,9% w/w)

(H331/H314/H315)

Indicaciones de peligro

H331 Tóxico en caso de inhalación

H314 Provoca quemaduras

H315 Provoca irritación cutánea



Irritante
Peligro de inhalación, oral o para la piel



Peligroso para el medio ambiente

Zentech s.a.
Liège Science Park
Avenue du Pré Aily, 10
4031 ANGLEUR, Belgium
Tel. : + 32-(0)4-361.42.32
Fax : + 32-(0)4-367.00.63
info@zentech.be
www.zentech.be


Biol. Laura Mercapide
Directora Técnica/Apoderada
Biodiagnóstico S.A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 3110-3312-19-6

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.13 15:45:54 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.13 15:45:55 -0300'

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO**

Expediente nº 1-0047-3312-19-6

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por BIODIAGNOSTICO 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) NEONATAL IRT Screening Elisa; 2) Newborn Screening Extra Reagent.

Indicación de uso: 1) Inmunoensayo enzimático para la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en gotas de plasma seco en neonatos; 2) Kit de reactivos auxiliares para uso directo con los ensayos Neonatal Screening.

Forma de presentación: 1) Envases por:

Reactivos	192 determinaciones	576 determinaciones	1920 determinaciones
Pocillos	2 x (12 x 8)	6 x (12 x 8)	20 x (12 x 8)
Calibradores 0-5 Controles 1-2	1 juego	2 juegos	5 juegos
Solución tamponada de	1 x 55 ml	3 x 55 ml	1 x 500 ml

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1999, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



extracción			
Biotinilado anti-IRT	1 x 0.25 ml	3 x 0.25 ml	10 x 0.25 ml
Conjugado HRP	1 x 25 ml	3 x 25 ml	10 x 25 ml
Solución de lavado	2 x 55 ml	6 x 55 ml	2 x 500 ml
Sustrato cromogénico	1 x 25 ml	3 x 25 ml	1 x 250 ml
Reactivo de bloqueo	1 x 28 ml	3 x 28 ml	1 x 250 ml

2) Envases conteniendo: Solución de lavado (1 vial x 500 ml), Sustrato cromogénico (1 vial x 250 ml) y Reactivo de bloqueo (1 vial x 250 ml).

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 2) DIECIOCHO (18) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C.

Nombre y dirección del fabricante: 1) y 2) ZENTECH SA. Liege Science Park, Avenue du Pré-Aily, 10, 4031, Angleur. (BELGICA).

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-1201-307.

Expediente Nº 1-47-3312-19-5

8833 29 OCT. 2019

Dr. Waldo Belloso
 Subadministrador Nacional
 ANMAT

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
 Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
 Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
 Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
 Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
 Remedios de Escalada de
 San Martín 1909, Mendoza
 Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
 Obispo Trejo 635,
 Córdoba,
 Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
 Ruta Nacional 117, km.10,
 CO.TE.CARL, Paso de los Libres,
 Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
 Roque González 1137,
 Posadas, Prov. de
 Misiones

Deleg. Santa Fé
 Eva Perón 2456,
 Santa Fé,
 Prov. de Santa Fé

