



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-35867286-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el expediente N° EX-2020-35867286-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIO-OPTIC S.R.L. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos Médicos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados: **1) Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (PA0339); 2) Mesothelin (PA0373); 3) Programmed Death Ligand 1 (73-10) (PA0832); 4) Human Herpesvirus (Type 8) (PA0050); 5) Human Herpesvirus (Type 8) (latent nuclear antigen) (NCL-L-HHV8-LNA); 6) Melanoma Marker (HMB45) (PA0027); 7) S100-167 (PA0031); 8) S-100 (EP32) (NCL-L-S100-167).**

Que en el mencionado expediente consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

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) de los productos médicos para diagnóstico de uso in vitro denominados: **1) Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (PA0339); 2) Mesothelin (PA0373); 3) Programmed Death Ligand 1 (73-10) (PA0832); 4) Human Herpesvirus (Type 8) (PA0050); 5) Human Herpesvirus (Type 8) (latent nuclear antigen) (NCL-L-HHV8-LNA); 6) Melanoma Marker (HMB45) (PA0027); 7) S100-167 (PA0031); 8) S-100 (EP32) (NCL-L-S100-167)**, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente, de acuerdo con lo solicitado por la firma BIO-OPTIC S.R.L.

ARTICULO 2º.- Autorícese los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2020-35866325-APN-DGA#ANMAT y IF-2020-35865938-APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM **2234-025**”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

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

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbese 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

#### **LABORATORIO: BIO-OPTIC SRL**

**NOMBRE COMERCIAL:** 1) Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (PA0339); 2) Mesothelin (PA0373); 3) Programmed Death Ligand 1 (73-10) (PA0832); 4) Human Herpesvirus (Type 8) (PA0050); 5) Human Herpesvirus (Type 8) (latent nuclear antigen) (NCL-L-HHV8-LNA); 6) Melanoma Marker (HMB45) (PA0027); 7) S100-167 (PA0031); 8) S-100 (EP32) (NCL-L-S100-167).

**INDICACIÓN DE USO:** Productos diseñados para la identificación cualitativa mediante microscopía óptica de diferentes antígenos humanos en tejidos fijados en formol y embebidos en parafina, mediante tinción inmunohistoquímica utilizando los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III.

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** 1) a 4) y 6) a 7) Envases conteniendo 1 vial x 7 ml; 5) y 8) Envases conteniendo 1 vial x 1 ml.

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** 1), 2) y 6) 36 (TREINTA y SEIS) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 3), 5), 7) y 8) 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 4) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C.

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** LEICA BIOSYSTEMS NEWCASTLE Ltd. Balliol Park West, Benton Lane, Newcastle upon Tyne, NE12 8EW. (REINO UNIDO).

EX-2020-35867286-APN-DGA#ANMAT

fd

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.10.16 22:02:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.16 22:02:46 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULOS

A los rótulos originales se le agregará lo siguiente:

 <b>Importador: Bio-Optic S.R.L</b> Hipólito Yrigoyen 2789 - CP B1602DLF – Florida – Vicente López Buenos Aires - Argentina - Tel: (011) 54350175
<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b>
<b>Diagnóstico de uso In Vitro para uso Profesional Exclusivo</b> Autorizado por A.N.M.A.T - Certificado N.º PM- 2234-025 <b>Director Técnico:</b> Farm. Silvana Andrea Daou (MP 19341)
E-00

Rótulos originales:

- Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (PA0339)



2234-025

  
Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE

  
ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

55

- Mesothelin (PA0373)



13070795



Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LBSNEW-FU@leicabiosystems.com



BOND

Mesothelin

5B2  
7 mL

<b>REF</b>	PA0373
<b>LOT</b>	62685
	2000-12-01
	2°C - 8°C
<b>IVD</b>	

Contains:  
0.35% ProClin™ 950



(01) 05055331304209  
(17) 001201  
(10) 62685

Rx Only

ZCL222

- Programmed Death Ligand 1 (73-10) (PA0832)



13402632

BOND

**Programmed  
Death Ligand 1**  
73-10  
7 mL



01008320001632481340263266036251

<b>REF</b>	PA0832
<b>LOT</b>	63248
	2000-01-12
	8°C
<b>IVD</b>	

Contains:  
0.35% ProClin™ 950



(01) 05055331328908  
(17) 000112  
(10) 63248

Rx Only  
**ZCL222**



Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LBSNEW-IFU@leicabiosystems.com



- Human Herpesvirus (Type 8) (PA0050)



13402582



Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Berton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LBSNEWJFU@leicabiosystems.com



BOND

**Herpesvirus  
(Type 8)**  
13B10  
7 mL

<b>REF</b>	PA0050
<b>LOT</b>	63241
	2000-12-01
	2°C - 8°C
<b>IVD</b>	

Contains:  
0.35% ProClin™ 950



(01) 05055331328311  
(17) 001201  
(10) 63241

Rx Only

ZCL222

01000500047632411340258266040226

2234-025



Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

58

- Human Herpesvirus (Type 8) (latent nuclear antigen) (NCL-L-HHV8-LNA)

Rótulo Interno

**NCL-L-HHV8-LNA 1mL**

**LOT** 9028410    2000-12-01

Total Protein 3.4 g/L    8°C    Ig 35 mg/L

2°C

**Leica**

**CE**    ZCL223

**IVD**

**Novocastra**  
Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West, Benton Lane, Newcastle Upon Tyne NE12 8EW, United Kingdom

(01) 05055331328410  
(17) 001201  
(10) 9028410

Rótulo Externo

**NCL-L-HHV8-LNA**

**Leica**  
BIOSYSTEMS

**1mL**

**CE**

**LOT** 9028410

2000-12-01

8°C  
2°C

**IVD**

**Novocastra™**  
Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West, Benton Lane, Newcastle Upon Tyne NE12 8EW, United Kingdom

[www.leicabiosystems.com](http://www.leicabiosystems.com)  
[LBSNEW-IFU@leicabiosystems.com](mailto:LBSNEW-IFU@leicabiosystems.com)

**Rx Only**

[www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

ZCL139

(01) 05055331328410  
(17) 001201  
(10) 9028410

- Melanoma Marker (HMB45) (PA0027)

15815080



Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.leicabiosystems.com  
LBSNEW-FU@leicabiosystems.com

BOND



01000270047627091581508066027722

**Melanoma Marker**  
**HMB45**  
**7 mL**

<b>REF</b>	PA0027
<b>LOT</b>	62709
	2000-12-01



8°C  
2°C

IVD

CE



Contains:  
0.035%  
2-methylisothiazol-3(2H)-one



(01) 05055331319104  
(17) 001201  
(10) 62709

Rx Only

ZCL309

- S100-167 (PA0031)



13680396



Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West,  
Benton Lane,  
Newcastle Upon Tyne NE12 8EW,  
United Kingdom  
Tel: +44 191 215 4242

www.LeicaBiosystems.com  
LBSNEW-FU@leicabiosystems.com



BOND

S-100  
EP32  
7 mL

<b>REF</b>	PA0031
<b>LOT</b>	63636
	2000-12-01
	2°C - 8°C
<b>IVD</b>	

Contains:  
0.35% ProClin™ 950



(01) 05055331329707  
(17) 001201  
(10) 63636

Rx Only  
ZCL222

01000310047636361368039666048680

- S-100 (EP32) (NCL-L-S100-167)

Rótulo Interno

**NCL-L-S100-167 1mL**

**LOT** 3131555 2000-12-01

**Total Protein** 12 g/L 2°C 8°C **Ig** 30 mg/L

**Novocastra**  
Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West, Benton Lane, Newcastle Upon Tyne NE12 8EW, United Kingdom

**IVD**

**CE**

ZCL1223

(01) 05055331329707  
(17) 001201  
(10) 3131555

Rótulo Externo

**NCL-L-S100-167**

**Leica**  
BIOSYSTEMS

**1mL**

**CE**

**LOT** 3131555

2000-12-01

2°C 8°C

**www.leicabiosystems.com**  
**LBSNEW-IFU@leicabiosystems.com**

**IVD**

**Novocastra™**  
Leica Biosystems Newcastle Ltd  
Balliol Business Park West, Benton Lane, Newcastle Upon Tyne NE12 8EW, United Kingdom

**www.LeicaBiosystems.com**

(01) 05055331329707  
(17) 001201  
(10) 3131555

Rx Only

ZCL139



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** ROTULOS

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 20:37:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 20:37:57 -03:00

## MANUAL DE INSTRUCCIONES

- Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (PA0339)

### Indicaciones de Uso

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

El anticuerpo monoclonal Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) está diseñado para la identificación cualitativa mediante microscopía óptica de desoxinucleotidil transferasa terminal humana en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina mediante tinción inmunohistoquímica utilizando el sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### Resumen y Explicación

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser utilizadas para detectar la presencia de antígenos en tejidos y células (véase “Uso de reactivos BOND” en la documentación de usuario suministrada por BOND). El anticuerpo primario Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) es un producto listo para usar que se ha optimizado específicamente para su uso con BOND Polymer Refine Detection. La demostración de la desoxinucleotidil transferasa terminal humana se consigue permitiendo, en primer lugar, la fijación de Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) a la sección y, a continuación, visualizando esta fijación por medio de los reactivos que se facilitan en el sistema de detección. La utilización de estos productos, en combinación con el sistema BOND automatizado (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III), reduce las posibilidades de que se produzca un error humano y la variabilidad inherente que resulta de la dilución de un reactivo individual, del pipeteo manual y de la aplicación de un reactivo.

### Reactivos Suministrados

Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) es un anticuerpo monoclonal antihumano de ratón que se produce como sobrenadante en cultivos de tejido, y se suministra en solución salina tamponada de Tris con proteína portadora, que contiene el 0,35 % de ProClin™ 950 como conservante.

Volumen total = 7 mL.

### Clon

SEN28

### Inmunógeno

Proteína recombinante procariótica correspondiente a la región terminal amino de la molécula desoxinucleotidil transferasa terminal.

### Especificidad

Desoxinucleotidil transferasa terminal humana.

### **Clase de Ig**

IgG2a

### **Concentración Total de Proteína**

Aprox. 10 mg/mL.

### **Concentración de Anticuerpos**

Mayor o igual a 2,5 mg/L según lo determinado por ELISA.

### **Dilución y Mezcla**

El anticuerpo primario Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) se diluye óptimamente para usarse en el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III). No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### **Material Necesario Pero No Suministrado**

Consulte el apartado "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario BOND para leer una lista completa de los materiales requeridos en el tratamiento de muestras y en la tinción inmunohistoquímica con el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

### **Conservación y Estabilidad**

Debe conservarse a 2–8 °C. No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Los signos de contaminación y/o inestabilidad de Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) son turbidez de la solución, aparición de olor y presencia de precipitado.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>1</sup>.

### **Precauciones**

- Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.
- La concentración de ProClin™ 950 es de 0,35 %. Contiene el principio activo 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, que puede producir irritación en la piel, ojos, mucosas y tracto respiratorio superior. Lleve siempre guantes desechables cuando manipule los reactivos.
- Si desea obtener un ejemplar de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)
- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratados como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben ser eliminadas con las precauciones correspondientes<sup>2</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si algún reactivo o alguna muestra entra en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante. Consulte a un médico.

- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.
- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.
- Los tiempos de exposición e incubación, y las temperaturas diferentes de las especificadas pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### Instrucciones de Uso

El anticuerpo primario Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) se ha desarrollado para usarse en el sistema BOND automatizado (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con la BOND Polymer Refine Detection. El protocolo de tinción recomendado para el anticuerpo primario Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) es IHC Protocol F. Se recomienda la exposición de epítomos inducida por calor usando BOND Epitope Retrieval Solution 2 durante 20 minutos.

### Resultados Esperados

#### Tejidos normales

El clon SEN28 detecta la proteína desoxinucleotidil transferasa humana en el núcleo de linfocitos primitivos T y B del timo y la médula ósea normales. (Número total de casos normales evaluados = 130).

#### Tejidos tumorales

El clon SEN28 tiñó 4/108 linfomas difusos de linfocitos B grandes, 1/1 linfoma linfoblástico agudo de linfocitos B y 1/1 linfoma linfoblástico agudo primitivo de linfocitos B/T. No se observó tinción en linfomas linfocíticos crónicos (0/12), linfomas foliculares (0/11), enfermedad de Hodgkin (0/20), linfomas anaplásicos de células grandes T (0/7), linfomas de células del manto (0/7), linfomas angioinmunoblásticos de linfocitos T (0/4), linfomas T/NK (0/3), un linfoma periférico de linfocitos T (0/1), un linfoma de linfocitos T (0/1), un linfoma de zona marginal (0/1), tumores tiroideos (0/4), tumores pulmonares (0/4), tumores de ovario (0/4), tumores cerebrales (0/2), tumores esofágales (0/2), tumores de mama (0/2), tumores de estómago (0/2), tumores del tejido blando (0/2), tumores de lengua (0/2), tumores metastásicos de origen desconocido (0/2), tumores renales (0/2), tumores de cérvix (0/2), tumores testiculares (0/2), tumores de colon (0/2), tumores rectales (0/2), tumores cutáneos (0/2), un tumor de laringe (0/1) o un tumor del timo (0/1). (Número total de casos anormales evaluados = 212).

**El Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) está recomendado para la detección de la proteína desoxinucleotidil transferasa terminal humana en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

### Limitaciones Específicas del Producto

Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (SEN28) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente

tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en la fijación de los tejidos y a la eficacia en la preservación del antígeno, y deben determinarse empíricamente. Se debe utilizar reactivos de control negativos a la hora de optimizar las condiciones de detección y los tiempos de protocolo.

### **Resolución de Problemas**

Consulte la referencia 3 para ver las acciones correctoras.

Contacte con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

### **Más Información**

Para obtener más información sobre inmunotinciones con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### **Bibliografía**

1. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
2. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
3. Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York. 1996.
4. Tai YC and Peh SC. Feasibility of T-cell receptor gamma (TCRgamma) gene rearrangement on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues by PCR assays. Singapore Medical Journal. 2003; 44(5):250-255.
5. Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, 2008.
6. Bollum FJ. Terminal deoxynucleotidyl transferase as a hematopoietic cell marker. Blood. 1979; 54(6):1203-1215.

### **Fecha de Publicación**

05 de octubre de 2018

- Mesothelin (PA0373)

### **Indicaciones de Uso**

*Este reactivo es para uso diagnóstico in vitro.*

El anticuerpo monoclonal Mesothelin (5B2) está destinado a utilizarse en la identificación cualitativa por microscopía óptica de mesotelina humana en tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina, mediante tinción inmunohistoquímica con el sistema BOND automatizado (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser utilizadas para detectar la presencia de antígenos en tejidos y células (véase "Uso de reactivos BOND" en la documentación de usuario suministrada por BOND). El anticuerpo primario Mesothelin (5B2) es un producto listo para usar que se ha optimizado específicamente para su uso con BOND Polymer Refine Detection. La demostración de la mesotelina humana se consigue, en primer lugar, permitiendo la unión de Mesothelin (5B2) a la sección y, a continuación, visualizando esta unión con los reactivos que proporciona el sistema de detección. El uso de estos productos, en combinación con el sistema automatizado BOND, reduce la posibilidad de error humano y la variabilidad inherente resultante de la dilución individual del reactivo, el pipeteado manual y la aplicación del reactivo.

### **Reactivo Suministrados**

Mesothelin (5B2) es un anticuerpo monoclonal antihumano de ratón que se produce como sobrenadante en cultivos de tejido, y se suministra en solución salina tamponada de Tris con proteína portadora, que contiene el 0,35% de ProClin™ 950 como conservante.

Volumen total = 7 mL.

### **Clon**

5B2.

### **Inmunógeno**

Proteína de fusión procariótica recombinante correspondiente a, aproximadamente, 100 aminoácidos que están presentes en la forma ligada a membrana de la molécula de mesotelina.

### **Especificidad**

Mesotelina humana.

### **Subclase**

IgG1.

### **Concentración Total de Proteína**

Aprox. 10 mg/mL.

### **Concentración de Anticuerpos**

Mayor o igual a 2,2 mg/L según lo determinado por ELISA.

### **Dilución y Mezcla**

El anticuerpo primario Mesothelin (5B2) se presenta en dilución óptima para su uso en el sistema BOND. No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### **Material Necesario Pero No Suministrado**

Consulte, en el apartado "Uso de reactivos BOND" de la documentación de usuario de BOND, la lista completa del material necesario para el tratamiento de las muestras y la tinción inmunohistoquímica cuando se utiliza el sistema BOND.

### **Almacenamiento y Estabilidad**

Debe conservarse a 2–8 °C. No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Los siguientes son signos de contaminación, inestabilidad o ambas circunstancias en Mesothelin (5B2): turbidez de la solución, aparición de olor y presencia de precipitado.

Volver a guardar a 2–8° C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>1</sup>.

### **Precauciones**

- Este producto es para uso diagnóstico in vitro.
- La concentración de ProClin<sup>TM</sup> 950 es de 0,35%. Contiene el principio activo 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, que puede producir irritación en la piel, ojos, mucosas y tracto respiratorio superior. Lleve siempre guantes desechables cuando manipule los reactivos.
- Si desea obtener un ejemplar de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com).
- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratados como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben ser eliminadas con las precauciones correspondientes<sup>2</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si algún reactivo o alguna muestra entra en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante. Consulte a un médico.
- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.
- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

- Los tiempos de exposición e incubación, y las temperaturas diferentes de las especificadas pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### **Instrucciones de Uso**

El anticuerpo primario Mesothelin (5B2) se ha desarrollado para su uso en el sistema automatizado BOND en combinación con BOND Polymer Refine Detection. El protocolo de tinción recomendado para el anticuerpo primario Mesothelin (5B2) es IHC Protocol F. Se recomienda la exposición de epítomos inducida por calor usando BOND Epitope Retrieval Solution 2 durante 20 minutos.

### **Resultados Esperados**

#### Tejidos normales

El clon 5B2 detectó la glucoproteína ligada a glucosil-fosfatidilinositol mesotelina en la superficie de células mesoteliales de pulmón periférico, ovario y cordón umbilical. También se observó tinción en células epiteliales de bronquio y amígdala. No se observó tinción en otros diversos tejidos evaluados. (Total global n=140).

#### Tejidos tumorales

El clon 5B2 tiñó 4/7 tumores ováricos, 3/3 mesoteliomas, 5/26 tumores de pulmón, 1/20 tumores de mama, 1/5 adenocarcinomas de colon y 1/1 colangiocarcinoma. No se observó tinción en diversos tumores adicionales evaluados. (n=69).

**El Mesothelin (5B2) está recomendado para la detección de la proteína mesotelina humana en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

### **Limitaciones Específicas del Producto**

Mesothelin (5B2) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en la fijación de los tejidos y a la eficacia en la preservación del antígeno, y deben determinarse empíricamente. Se debe utilizar controles negativos con reactivos a la hora de optimizar las condiciones de detección y los tiempos de protocolo.

### **Resolución de Problemas**

Consulte la referencia 3 para ver las acciones correctoras.

Contacte con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

### **Más Información**

Para obtener más información sobre inmunotinciones con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del

análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### **Bibliografía**

1. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
2. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
3. Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York. 1996.
4. Hassan R, Bera T, Pastan I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. Clinical Cancer Research. 2004; 10:3937–3942.
5. Sato N, Fukushima N, Maitra A, et al. Gene expression profiling identifies genes associated with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. American Journal of Pathology. 2004; 164(3):903–914.
6. Ordonez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. American Journal of Surgical Pathology. 2003; 27(11):1418–1428.
7. Ordonez NG. Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. Modern Pathology. 2003; 16(3):192–197.
8. Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B et al. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). Clinical Cancer Research. 2001; 7(12):3862–3868.

### **Fecha de publicación**

30 de noviembre de 2018

- Programmed Death Ligand 1 (73-10) (PA0832)

### **Indicaciones de Uso**

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

El anticuerpo monoclonal Programmed Death Ligand 1 (73-10) está indicado para su uso en la caracterización cualitativa por microscopía óptica de la proteína PD-L1 endógena en tejido fijado en formol y embebido en parafina, mediante tinción inmunohistoquímica, utilizando el sistema BOND automatizado (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

La interpretación clínica de toda tinción o de su ausencia deberá complementarse con estudios morfológicos que utilicen los controles adecuados, y un anatomopatólogo cualificado deberá realizar su evaluación dentro del contexto de los antecedentes médicos del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser utilizadas para detectar la presencia de antígenos en tejidos y células (véase “Uso de reactivos BOND” en la documentación del usuario del sistema BOND). El anticuerpo primario Programmed Death Ligand 1 (73-10) es un producto listo para usar que se ha optimizado específicamente para su uso con BOND Polymer Refine Detection. La demostración de la proteína PD-L1 endógena se consigue al permitir, en primer lugar, la unión del Programmed Death Ligand 1 (73-10) a la sección y, a continuación, visualizando esta unión con los reactivos incluidos en el sistema de detección. El uso de estos productos, en combinación con el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III), reduce la posibilidad de error humano y la variabilidad inherente derivada de la dilución de reactivos, el pipeteado manual y la aplicación de reactivos.

### **Reactivos Suministrados**

El Programmed Death Ligand 1 (73-10) es un anticuerpo monoclonal antihumano recombinante de conejo que se suministra en solución salina tamponada de Tris con proteína portadora, que contiene el 0,35 % de ProClin™ 950 como conservante.

Volumen total = 7 mL.

### **Clon**

73-10

Nota: el anticuerpo PD-L1 ha sido creado por Epitomics Inc., gracias a la tecnología registrada de anticuerpos monoclonales de conejo de Epitomics, con los números de patente 5,675,063 y 7,402,409.

### **Inmunógeno**

Péptido que corresponde a una región del dominio citoplasmático C-terminal de PD-L1.

### **Especificidad**

Proteína humana PD-L1 que contiene la secuencia diana inmunizada.

## Clase de Ig

IgG de conejo

## Concentración Total de Proteína

Aprox. 10 mg/mL.

## Concentración de Anticuerpo

Mayor o igual a 0,2 mg/L según lo determinado por ELISA.

## Dilución y Mezcla

El anticuerpo primario Programmed Death Ligand 1 (73-10) se diluye de forma óptima para usarse en el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND MAX y el sistema Leica BOND-III). Este reactivo no requiere reconstitución, mezcla, dilución ni titulación.

## Material Necesario Pero No Suministrado

Consulte "Uso de reactivos BOND" en su documentación del usuario del sistema BOND para ver un listado completo con los materiales necesarios para el tratamiento de las muestras y la tinción inmunohistoquímica mediante el sistema BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III).

## Conservación y Estabilidad

Almacenar a 2-8°C. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del recipiente.

Los signos de contaminación y/o inestabilidad de la Programmed Death Ligand 1 (73-10) son: turbidez de la solución, aparición de olor y presencia de precipitado.

Devolver a 2-8°C inmediatamente después de su uso.

Las condiciones de almacenamiento que no sean las arriba especificadas deben ser verificadas por el usuario<sup>1</sup>.

## Precauciones

- 1 Este producto está indicado para uso diagnóstico *in vitro*.
- 2 La concentración de ProClin™ 950 es de 0,35 %. Contiene el ingrediente activo 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, y puede provocar irritación en la piel, los ojos, las membranas mucosas y el tracto respiratorio superior. Deberán utilizarse guantes desechables al manipular los reactivos.
- 3 Para obtener un ejemplar de la Ficha de datos de seguridad del material, póngase en contacto con su distribuidor local o con la sucursal regional de Leica Biosystems; también puede visitar el sitio web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)
- 4 Las muestras, antes y después de ser fijadas, y todos los materiales expuestos a ellas, deben manipularse como sustancias capaces de transmitir infecciones y eliminarse tomando las precauciones adecuadas<sup>2</sup>. Nunca pipetee reactivos con la boca; evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o

muestras. Si los reactivos o las muestras entran en contacto con zonas delicadas, lávelas con abundante agua. Acuda inmediatamente al médico.

5 Consulte la normativa pertinente sobre la eliminación de componentes potencialmente tóxicos.

6 Reduzca al mínimo la contaminación microbiana de los reactivos; de lo contrario, podría producirse un aumento de la tinción no específica.

7 La recuperación, los tiempos de incubación y las temperaturas distintos a los especificados pueden dar lugar a resultados erróneos. El usuario debe validar cualquier cambio de este tipo.

### Instrucciones de Uso

El anticuerpo primario Programmed Death Ligand 1 (73-10) se ha desarrollado para usarse en el sistema BOND automatizado (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con la BOND Polymer Refine Detection. El protocolo de tinción recomendado para el anticuerpo primario Programmed Death Ligand 1 (73-10) es IHC Protocol F. Se recomienda la exposición de epítomos inducida por calor usando BOND Epitope Retrieval Solution 1 durante 20 minutos.

### Resultados Esperados

Tejidos normales El clon 73-10 detectó la proteína ligando 1 de muerte programada en las criptas y centros germinales tonsilares, células ocasionales en pulmón, incluyendo macrófagos alveolares, macrófagos del intestino delgado, células Kupffer del hígado, megacariocitos ocasionales en la médula ósea, varias células inmunitarias del esófago, el colon, el recto y el bazo, tinción débil de la membrana en una proporción de células en la glándula pituitaria, células principales paratiroideas, corpúsculos de Hassal y células inmunitarias en el timo, células ocasionales del endometrio (posiblemente macrófagos), células del glomérulo y una proporción de epitelio glandular de la próstata. (Cifra total de casos normales evaluados = 120).

Tejidos tumorales El clon 73-10 tiñó 22/42 cánceres pulmonares (incluyendo 16/24 carcinomas escamosos, 4/16 adenocarcinomas, 1/1 carcinoma de célula grande, 1/1 carcinoma de célula pequeña), 1/2 carcinomas de células de transición vesicales, 1/3 carcinomas escamosos esofágicos, 1/3 adenocarcinomas estomacales, 1/2 carcinomas de células escamosas cervicales, 1/1 linfoma de Hodgkin, 1/1 linfoma anaplásico de células grandes, 1/1 carcinoma nasofaríngeo, 1/1 adenocarcinoma pancreático, 1/1 carcinoma folicular del tiroide, 1/1 carcinoma escamoso de lengua. No se observó tinción en diversos tejidos adicionales anormales evaluados, incluyendo tumores mamarios (0/5), tumores metastásicos (0/4), tumores del colon (0/4), tumores hepáticos (0/4), tumores cerebrales (0/4), tumores ováricos (0/3), adenomas tiroideos (0/3), tumores de la glándula suprarrenal (0/2), tumores del intestino delgado (0/2), tumores del recto (0/2), tumores del riñón (0/2), tumores de las glándulas salivales (0/2), de los testículos (0/2) y de endometrio (0/2), un adenocarcinoma papilar folicular del tiroide (0/1), un adenocarcinoma

prostático (0/1), una hiperplasia prostática, (0/1), un edema pulmonar (0/1), un adenocarcinoma pancreático (0/1), un adenocarcinoma de la bóveda del paladar (0/1), un linfoma no Hodgkin de células B (0/1), un condrosarcoma (0/1) y un melanoma (0/1). (Número total de tejidos anormales evaluados = 107).

**El Programmed Death Ligand 1 (73-10) está recomendado para la detección de niveles endógenos de la proteína total PD-L1 en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

#### **Limitaciones Específicas del Producto**

El Programmed Death Ligand 1 (73-10) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente teniendo en cuenta estas circunstancias. Los tiempos del protocolo puede oscilar, debido a la variación en la fijación del tejido y la eficacia de la mejora del antígeno, y deben determinarse empíricamente. Se utilizarán controles de los reactivos negativos a la hora de optimizar las condiciones de la recuperación y los tiempos del protocolo.

#### **Resolución de Problemas**

Consulte la referencia 3 para encontrar la acción correctora.

Póngase en contacto con su distribuidor local o con la sucursal regional de Leica Biosystems para notificar tinciones anormales.

#### **Más Información**

Se puede encontrar información adicional sobre la inmunotinción con los reactivos BOND en los apartados Principio del procedimiento, Materiales necesarios, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del ensayo, Interpretación de la tinción, Explicación de los símbolos de las etiquetas y Limitaciones generales en la sección "Uso de los reactivos BOND" de la documentación del usuario del sistema BOND.

#### **Bibliografía**

- 1 Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
- 2 Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
- 3 Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York. 1996.
- 4 International Association for the Study of Lung Cancer. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry testing in lung cancer. 2017

- 5 Patel SP and Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Molecular Cancer Therapeutics. 2015; 14(4):847-56
- 6 Wang X, Teng F, Kong L et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. OncoTargets and Therapy. 2016; 9:5023-5039

**Fecha de Publicación**

07 de diciembre de 2018

- Human Herpesvirus (Type 8) (PA0050)

### **Indicaciones de Uso**

Este reactivo es para uso diagnóstico *in vitro*.

El anticuerpo monoclonal de Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) está diseñado para la identificación cualitativa por microscopía óptica de herpesvirus humano (tipo 8) (antígeno nuclear latente) en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina mediante tinción inmunohistoquímica con el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser utilizadas para detectar la presencia de antígenos en tejidos y células (véase “Uso de reactivos BOND” en la documentación de usuario suministrada por BOND). El anticuerpo primario de Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) es un producto listo para usar que se ha optimizado específicamente para su uso con BOND Polymer Refine Detection. La demostración del herpesvirus humano (tipo 8) se lleva a cabo permitiendo primero la unión de Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) a la sección y, a continuación, visualizando esta unión con los reactivos suministrados en el sistema de detección. La utilización de estos productos, en combinación con el sistema BOND automatizado (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III), reduce las posibilidades de que se produzca un error humano y la variabilidad inherente que resulta de la dilución de un reactivo individual, del pipeteo manual y de la aplicación de un reactivo.

### **Reactivos Suministrados**

El Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) es un anticuerpo monoclonal antihumano de ratón que se produce como sobrenadante de cultivo tisular, y se suministra en solución salina tamponada de Tris con proteína portadora, que contiene ProClin™ 950 al 0,35 % como conservante.

Volumen total = 7 ml.

### **Clon**

13B10

### **Inmunógeno**

Proteína procariótica recombinante, correspondiente a parte del extremo C terminal de la molécula de antígeno nuclear latente-1 del HHV8.

### **Especificidad**

Antígeno nuclear latente-1 (LNA-1) del herpesvirus humano tipo 8.

## Clase de Ig

IgG1.

## Concentración Total de Proteína

Aprox. 10 mg/ml.

## Concentración de Anticuerpos

Igual o superior a 0,2 mg/l, según se ha determinado mediante ELISA.

## Dilución y Mezcla

El anticuerpo primario de Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) se diluye óptimamente para usarse en el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III). No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

## Material Necesario Pero No Suministrado

Consulte el apartado "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario BOND para leer una lista completa de los materiales requeridos en el tratamiento de muestras y en la tinción inmunohistoquímica con el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

## Conservación y Estabilidad

Debe conservarse a 2–8 °C. No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Los signos de contaminación y/o inestabilidad del Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) son: turbidez de la solución, aparición de olor y presencia de precipitado.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>1</sup>.

## Precauciones

Este producto es para uso diagnóstico *in vitro*.

La concentración de ProClin™ 950 es de 0,35 %. Contiene el principio activo 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, que puede producir irritación en la piel, ojos, mucosas y tracto respiratorio superior. Lleve siempre guantes desechables cuando manipule los reactivos.

Si desea obtener un ejemplar de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite la página Web de Leica Biosystems en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratados como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben ser eliminadas con las precauciones correspondientes<sup>2</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas

con reactivos o muestras. Si algún reactivo o alguna muestra entra en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante. Consulte a un médico.

Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.

Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

Los tiempos de exposición e incubación, y las temperaturas diferentes de las especificadas pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### **Instrucciones de Uso**

El anticuerpo primario de Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) se ha desarrollado para usarse en el sistema BOND automatizado (que incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III) en combinación con BOND Polymer Refine Detection. El protocolo de tinción recomendado para el anticuerpo primario de Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) es IHC Protocol F. Se recomienda la recuperación termoinducida de epítomos con BOND Epitope Retrieval Solution 2 durante 20 minutos.

### **Resultados Esperados**

#### Tejidos normales

El clon 13B10 no produce tinción en una serie de tejidos normales evaluados. (Cifra total de casos normales = 125).

#### Tejidos tumorales

El clon 13B10 tiñó 7/7 tejidos positivos en HHV8 (incluidos 6/6 sarcomas de Kaposi y 1/1 fluido peritoneal infectado). No se observó tinción en tumores intestinales (0/8), tumores de origen metastásico (0/5), tumores tiroideos (0/5), tumores mamarios (0/5), tumores cerebrales (0/4), tumores hepáticos (0/4), tumores pulmonares (0/4), linfomas (0/3), tumores ováricos (0/3), tumores esofágicos (0/3), tumores gástricos (0/3), tumores de la glándula suprarrenal (0/2), tumores vesicales (0/2), tumores óseos (0/2), tumores renales (0/2), tumores de cabeza y cuello (0/2), tumores prostáticos (0/2), tumores de las glándulas salivales (0/2), tumores testiculares (0/2), tumores cervicales (0/2), tumores endometriales (0/2), una hiperplasia prostática (0/1), un carcinoma escamoso de la lengua (0/1), un tumor pancreático (0/1), un tumor cutáneo (0/1) y un melanoma (0/1). (Número total de casos = 79).

**El Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) está recomendado para la detección de herpesvirus humano (tipo 8) en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicasno inmunológicas.**

### **Limitaciones Específicas del Producto**

El Human Herpesvirus (Type 8) (13B10) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos de protocolo pueden diferir debido a la variación en la fijación de los tejidos y a la eficacia en la preservación del antígeno, y deben determinarse empíricamente. Se debe utilizar reactivos de control negativos a la hora de optimizar las condiciones de detección y los tiempos de protocolo.

### **Resolución de Problemas**

Consulte la referencia 3 para ver las acciones correctoras.

Contacte con su distribuidor local o la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

### **Más Información**

Para obtener más información sobre inmunotinciones con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### **Bibliografía**

Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.

Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.

Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York. 1996.

Pereira PF, Galhardo MCG, Cuzzi T. Immunohistochemical detection of the latent nuclear antigen-1 of the human herpesvirus type 8 to differentiate cutaneous epidemic Kaposi sarcoma and its histological simulators. 2013. Anais Brasileiros de Dermatologia 88;2:243-46.

Urquhart JL, Uzieblo A, Kohler S. Detection of HHV-8 in pyogenic granuloma-like Kaposi sarcoma. The American Journal of Dermatopathology. 2006; 28(4): 317-321.

Cheuk W, Wong KO, Wong CS, et al. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. American Journal of Clinical Pathology. 2004; 121(3): 335-342.

Hong A, Davies S, Lee CS. Immunohistochemical detection of the human herpes virus 8 (HHV8) latent nuclear antigen-1 in Kaposi's sarcoma. Pathology. 2003; 35(5): 448-450.

**Fecha de Publicación**

18 de diciembre de 2018



Lic. **LUCAS M. VILLEGAS**  
SOCIO GERENTE



**ANDREA DAOU**  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

- Human Herpesvirus (Type 8) (latent nuclear antigen) (NCL-L-HHV8-LNA)

### **Indicaciones De Uso**

*Para uso diagnóstico in vitro.*

NCL-L-HHV8-LNA está indicado para la identificación cualitativa en secciones de parafina, mediante microscopía óptica, del herpesvirus humano (tipo 8) (HHV8) (antígeno nuclear latente). La interpretación clínica de cualquier tinción o de su ausencia debe complementarse con estudios morfológicos, con el uso de los controles adecuados, y un anatomopatólogo cualificado debe evaluarla en el contexto del historial clínico del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

### **Principio Del Procedimiento**

Las técnicas de tinción inmunohistoquímica (IHQ) permiten la visualización de antígenos mediante la aplicación secuencial de un anticuerpo específico dirigido contra el antígeno (anticuerpo primario), un anticuerpo secundario dirigido contra el anticuerpo primario y un complejo enzimático con un sustrato cromogénico, con pasos de lavado intercalados. La activación enzimática del cromógeno produce una reacción visible en el lugar en que se encuentra el antígeno. Luego se puede contrateñir la muestra y cubrirla con un cubreobjeto. Los resultados se interpretan utilizando un microscopio óptico y son de ayuda en el diagnóstico diferencial de los procesos fisiopatológicos, que pueden estar o no vinculados a un determinado antígeno.

### **Clon**

13B10

### **Inmunógeno**

Proteína procariótica recombinante, correspondiente a parte del extremo C terminal de la molécula de antígeno nuclear latente-1 del HHV8.

### **Especificidad**

Antígeno nuclear latente-1 (LNA-1) del herpesvirus humano tipo 8.

### **Composición Del Reactivo**

NCL-L-HHV8-LNA es un sobrenadante de cultivo tisular líquido que contiene azida sódica como conservante.

### **Clase de Ig**

IgG1

### **Concentración Total De Proteína**

Consulte la etiqueta del vial para ver la concentración total de proteína específica del lote.

### **Concentración De Anticuerpo**

Igual o superior a 35 mg/l, según se ha determinado mediante ELISA. Consulte en la etiqueta del vial la concentración de Ig específica del lote.

PM 2234-025



Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

Página 81

## Recomendaciones De Uso

Inmunohistoquímica con secciones de parafina.

**Recuperación de epítomos termoinducida (HIER):** Siga las instrucciones de uso de Novocastra Epitope Retrieval Solution pH 6.

**Dilución sugerida:** 1:50 durante 30 minutos a 25 °C. Esta es tan solo una pauta y cada usuario debe determinar sus propias diluciones de trabajo óptimas.

**Visualización:** Por favor, siga las instrucciones de uso de Novolink™ Polymer Detection Systems. Para obtener más información sobre el producto o para recibir soporte, póngase en contacto con su distribuidor local o con la oficina regional de Leica Biosystems, o bien visite el sitio web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

El rendimiento de este anticuerpo se debe validar cuando se utiliza con otros sistemas manuales de tinción o plataformas automatizadas.

## Almacenamiento Y Estabilidad

Almacénelo a una temperatura de 2–8 °C. No lo congele. Devuélvalo a 2–8 °C inmediatamente después de su uso. No lo utilice después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial. Cualesquiera condiciones de almacenamiento que no sean las arriba especificadas deben ser verificadas por el usuario.

## Preparación De Las Muestras

El fijador recomendado para secciones de tejido incluidos en parafina es formol tamponado neutro al 10%.

## Advertencias Y Precauciones

Este reactivo se ha preparado a partir del sobrenadante de un cultivo celular. Como se trata de un producto de origen biológico, debe manipularse con precaución.

Este reactivo contiene azida sódica. Está disponible una Hoja de información sobre la seguridad del material, previa petición, o en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

Consulte las normativas nacionales, estatales, provinciales o municipales acerca de cómo desechar cualquier componente potencialmente tóxico.

Las muestras, antes y después de ser fijadas, así como todos los materiales expuestos a ellas, deben manipularse como susceptibles de transmitir una infección, y se deben desechar tomando las precauciones adecuadas.1 No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y de las membranas mucosas con los reactivos y las muestras. Si los reactivos o las muestras entran en contacto con zonas delicadas, lave éstas con abundante agua. Acuda inmediatamente al médico.

Reduzca al mínimo la contaminación microbiana de los reactivos; de lo contrario, podría producirse un aumento de la tinción no específica.

Cualquier tiempo o temperatura de incubación que no sean los aquí especificados pueden conducir a resultados erróneos. Cualquier cambio de tal naturaleza debe ser validado por el usuario.

## **Control De Calidad**

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que éste lleve a cabo regularmente los controles de su propio laboratorio, además de los siguientes procedimientos.

Los controles deben ser muestras frescas de autopsia, biopsia o quirúrgicas fijadas en formol, procesadas e incluidas en parafina, lo antes posible, de manera idéntica a la utilizada para la muestra o muestras del paciente o pacientes.

## **Control Tisular Positivo**

Se utiliza para indicar la preparación correcta de los tejidos y las técnicas de tinción adecuadas.

Debe incluirse un control tisular positivo por cada conjunto de condiciones de ensayo en cada tinción o serie de tinciones realizada.

Un tejido con una tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con una tinción positiva intensa para lograr un control de calidad óptimo y para detectar niveles bajos de degradación del reactivo.<sup>2</sup>

El tejido de control positivo recomendado es sarcoma de Kaposi.

Si el tejido de control positivo no muestra tinción positiva, los resultados de las muestras analizadas deben considerarse no válidos.

## **Control Tisular Negativo**

Debe examinarse después del control de tejido positivo, a fin de verificar la especificidad del marcado del antígeno diana por el anticuerpo primario.

El tejido de control negativo recomendado es músculo esquelético.

O bien, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de los cortes de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, pero esto debe ser verificado por el usuario.

Si aparece una tinción no específica, ésta tiene generalmente aspecto difuso. En cortes de tejido fijados excesivamente con formol puede observarse también una tinción esporádica del tejido conectivo. Utilice células intactas para la interpretación de los resultados de la tinción. A menudo, las células necróticas o degeneradas quedan teñidas de forma no específica.<sup>3</sup> También pueden observarse falsos positivos causados por la unión no inmunológica a proteínas o a productos de reacción del sustrato. Estos falsos positivos pueden estar causados también por enzimas endógenas tales como la pseudoperoxidasa (eritrocitos), la peroxidasa endógena (citocromo C), o la biotina endógena (por ejemplo, de hígado, mama, cerebro, riñón), en función del tipo de inmunotinción utilizada. Para diferenciar la actividad de las enzimas endógenas o los enlaces no específicos de las enzimas de la inmunorreactividad específica, pueden teñirse otros tejidos del paciente exclusivamente con cromógeno sustrato o con complejos enzimáticos (avidina-biotina, estreptavidina, polímeros marcados) y cromógeno sustrato respectivamente. Si se produce una

tinción específica del control tisular negativo, los resultados de las muestras de los pacientes deben considerarse no válidos.

### **Control De Reactivo Negativo**

Utilice un control de reactivo negativo no específico en lugar del anticuerpo primario con un corte de cada muestra del paciente a fin de evaluar la tinción no específica y obtener una mejor interpretación de la tinción específica en el lugar en que se encuentra el antígeno.

### **Tejido Del Paciente**

Examine las muestras de pacientes teñidas con NCL-L-HHV8-LNA al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica del control de reactivo negativo. Como con cualquier prueba inmunohistoquímica, un resultado negativo significa que no se ha detectado antígeno, y no que el antígeno esté ausente en las células o tejido probados. Si es necesario, use un panel de anticuerpos para identificar falsas reacciones negativas.

### **Resultados esperados**

#### Tejidos normales

A veces, el clon 13B10 mostró tinción citoplasmática en algunas células neuroendocrinas. No se observó tinción en una serie de tejidos normales evaluados (cifra total de casos =125).

#### Anormal del tejido

El clon 13B10 mostró tinción nuclear en 7/7 tejidos positivos en HHV8 (incluidos 6/6 sarcomas de Kaposi y 1/1 fluido peritoneal infectado). A veces se observó tinción citoplasmática de algunas células tumorales en tumores de la glándula suprarrenal (1/2). No se observó tinción en tumores intestinales (0/9), tumores de origen metastásico (0/5), tumores tiroideos (0/5), tumores mamarios (0/5), tumores cerebrales (0/4), tumores hepáticos (0/4), tumores pulmonares (0/4), linfomas (0/3), tumores ováricos (0/3), tumores esofágicos (0/3), tumores gástricos (0/3), tumores vesicales (0/2), tumores óseos (0/2), tumores renales (0/2), tumores de cabeza y cuello (0/2), tumores prostáticos (0/2), tumores de las glándulas salivales (0/2), seminomas (0/2), tumores cervicales (0/2), tumores endometriales (0/2), una hiperplasia prostática (0/1), un carcinoma escamoso de la lengua (0/1), un tumor pancreático (0/1), un tumor cutáneo (0/1) y un melanoma (0/1). (Cifra total de casos anormales evaluados = 80).

**NCL-L-HHV8-LNA está recomendado para la detección de herpesvirus humano (tipo 8) en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

### **Limitaciones Generales**

La inmunohistoquímica es un proceso de diagnóstico en varias fases que abarca: la formación especializada en la selección de los reactivos apropiados, la selección, fijación y procesamiento de tejidos, la preparación del portaobjeto para IHQ, y la interpretación de los resultados de la tinción.

La tinción de los tejidos depende de la manipulación y el procesamiento del tejido previos a la tinción. Una fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento o seccionamiento incorrectos, o la contaminación con otros tejidos o líquidos pueden generar artefactos, atrapamiento del anticuerpo o falsos negativos. La aparición de resultados incoherentes puede deberse a variaciones en los métodos de fijación y de inclusión, o a irregularidades inherentes al tejido.<sup>4</sup>

Una contratinción excesiva o incompleta puede poner en peligro la interpretación correcta de los resultados.

La interpretación clínica de cualquier tinción o de su ausencia debe complementarse con estudios morfológicos, con el uso de los controles adecuados, y un anatomopatólogo cualificado debe evaluarla en el contexto del historial clínico del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

Los anticuerpos de Leica Biosystems Newcastle Ltd son para utilizarlos, según se indique, con secciones congeladas o incluidas en parafina, con requisitos de fijación específicos. Puede producirse una expresión inesperada del antígeno, especialmente en las neoplasias. La interpretación clínica de cualquier sección de tejido teñida debe incluir un análisis morfológico y la evaluación de los controles apropiados.

#### **Bibliografía - General**

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. Villanova, P.A. 1991; 7(9). Order code M29-P.

Battifora H. Diagnostic uses of antibodies to keratins: a review and immunohistochemical comparison of seven monoclonal and three polyclonal antibodies. Progress in Surgical Pathology. 6:1–15. eds. Fenoglio-Preiser C, Wolff CM, Rilke F. Field & Wood, Inc., Philadelphia.

Nadji M, Morales AR. Immunoperoxidase, part I: the techniques and pitfalls. Laboratory Medicine. 1983; 14:767.

Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B surface antigen: a possible source of error in immunohistochemistry. American Journal of Clinical Pathology. 1980; 73:626.

Pereira PF, Galhardo MCG, Cuzzi T. Immunohistochemical detection of the latent nuclear antigen-1 of the human herpesvirus type 8 to differentiate cutaneous epidemic Kaposi sarcoma and its histological simulators. 2013. Anais Brasileiros de Dermatologia 88;2:243-46.

Urquhart JL, Uzieblo A, Kohler S. Detection of HHV-8 in pyogenic granuloma-like Kaposi sarcoma. The American Journal of Dermatopathology. 2006; 28(4): 317-321.

Cheuk W, Wong KO, Wong CS, et al. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. American Journal of Clinical Pathology. 2004; 121(3): 335-342.

Hong A, Davies S, Lee CS. Immunohistochemical detection of the human herpes virus 8 (HHV8) latent nuclear antigen-1 in Kaposi's sarcoma. Pathology. 2003; 35(5): 448-450.

**Correcciones A La Publicación Anterior**

No corresponde.

**Fecha De Publicación**

01 de noviembre de 2018

- Melanoma Marker (HMB45) (PA0027)

### **Indicaciones de Uso**

*Este reactivo es para uso diagnóstico in vitro.*

El anticuerpo monoclonal Melanoma Marker (HMB45) está pensado para su utilización en la identificación cualitativa mediante microscopía ligera del antígeno humano HMB45 en tejido fijado en formol y embebido en parafina mediante tinción inmunohistoquímica utilizando un sistema automatizado BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III).

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de ésta debe complementarse con estudios morfológicos y controles adecuados, y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y con otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y Explicación**

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser utilizadas para detectar la presencia de antígenos en tejidos y células (véase "Utilización de reactivos BOND" en la documentación de usuario suministrada por BOND). El anticuerpo primario Melanoma Marker (HMB45) es un producto listo para utilizar recomendado para su utilización tanto con BOND Polymer Refine Detection como con BOND Polymer Refine Red Detection. La demostración del antígeno humano HMB45 se consigue permitiendo, en primer lugar, la fijación de Melanoma Marker (HMB45) a la sección y, a continuación, visualizando esta fijación por medio de los reactivos que se facilitan en el sistema de detección. El uso de estos productos, en combinación con el sistema automatizado BOND, reduce la posibilidad de errores humanos y la variabilidad inherente resultante de la dilución de cada reactivo, el pipeteo manual y la aplicación del reactivo.

### **Reactivos Suministrados**

Melanoma Marker (HMB45) es un anticuerpo monoclonal antihumano de ratón que se produce como sobrenadante en cultivos de tejido y se suministra en solución salina tamponada de Tris con proteína portadora, que contiene el 0,35% de ProClin™ 950 como conservante.

Volumen total = 7 mL.

### **Clon**

HMB45.

### **Inmunógeno**

Extracto de la metástasis del melanoma pigmentado de los nódulos linfáticos.

### **Especificidad**

Antígeno humano HMB45.

### **Subclase**

IgG1, Kappa.

### **Concentración Total de Proteína**

PM 2234-025



Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

Página 87

Aprox. 10 mg/mL.

### **Concentración de Anticuerpos**

Mayor o igual que 1,3 mg/L según lo determinado mediante ELISA.

### **Dilución y Mezcla**

El anticuerpo Melanoma Marker (HMB45) se presenta en dilución óptima para su uso en el sistema BOND.

No es necesaria la reconstitución, mezcla, dilución o titulación de este reactivo.

### **Material Necesario Pero No Suministrado**

Consulte, en el apartado “Uso de reactivos BOND” de la documentación de usuario de BOND, la lista completa del material necesario para el tratamiento de las muestras y la tinción inmunohistoquímica cuando se utiliza el sistema BOND.

### **Conservación y Estabilidad**

Debe conservarse a 2–8 °C. No se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del recipiente.

Los signos que indican contaminación y/o inestabilidad de Melanoma Marker (HMB45) son: turbidez de la solución, aparición de olor y presencia de precipitado.

Volver a guardar a 2–8 °C inmediatamente después de su uso.

Si las condiciones de conservación son diferentes de las especificadas, el usuario debe realizar las comprobaciones necesarias<sup>1</sup>.

### **Precauciones**

- Este producto es para uso diagnóstico in vitro.
- La concentración de ProClin™ 950 es 0,35%. Contiene el principio activo 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, que puede producir irritación en la piel, ojos, mucosas y tracto respiratorio superior. Lleve siempre guantes desechables cuando manipule los reactivos.
- Para obtener una copia de la Hoja de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con el distribuidor local o con la oficina regional de Leica Biosystems, o visite el sitio Web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)
- Las muestras, antes y después de ser fijadas, y cualquier material en contacto con ellas, deben ser tratados como sustancias capaces de transmitir infecciones y deben desecharse con las precauciones correspondientes<sup>2</sup>. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o muestras. Si los reactivos o las muestras entran en contacto con zonas sensibles, lávelas enseguida con abundante agua. Consulte a un médico.
- Consulte la normativa federal, nacional o local referente a la eliminación de sustancias potencialmente tóxicas.
- Minimice la contaminación microbiana de los reactivos, ya que puede producir un aumento de las tinciones inespecíficas.

- Los tiempos de exposición e incubación, y las temperaturas diferentes de las especificadas pueden dar resultados erróneos. Cualquier cambio que se produzca deberá ser validado por el usuario.

### **Instrucciones de Uso**

El anticuerpo primario Melanoma Marker (HMB45) se recomienda para su utilización en un sistema automatizado BOND en combinación tanto con BOND Polymer Refine Detection (DS9800) como con BOND Polymer Refine Red Detection (DS9390). Los protocolos de tinción recomendados para el anticuerpo primario Melanoma Marker (HMB45) son el IHC Protocol F cuando se utiliza con BOND Polymer Refine Detection y el IHC Protocol J cuando se utiliza con BOND Polymer Refine Red Detection. Se recomienda el tratamiento previo con enzimas usando BOND Enzyme 1 durante 5 minutos.

### **Resultados Esperados**

#### Tejidos Normales

El anticuerpo Melanoma Marker (HMB45) presentó una tinción citoplasmática granular positiva de los melanocitos de la capa basal de la epidermis. El resto de tejidos normales resultaron negativos. (Número total de casos con tinción = 99).

#### Tejidos Tumorales

El anticuerpo Melanoma Marker (HMB45) produjo tinción en 13/13 melanomas malignos. No se observó tinción en otros tumores de diversos tipos. (Número total de casos con tinción = 101).

**El Melanoma Marker (HMB45) está recomendado para la detección de la proteína HMB45 humana en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

### **Limitaciones Específicas del Producto**

El anticuerpo Melanoma Marker (HMB45) se recomienda para su utilización tanto con BOND Polymer Refine Detection como con BOND Polymer Refine Red Detection y con reactivos secundarios BOND. Los usuarios que se aparten de los procedimientos de análisis recomendados deben asumir la responsabilidad de interpretar los resultados del paciente tomando en cuenta estas circunstancias. Los tiempos del protocolo pueden diferir debido a las variaciones en la fijación de los tejidos y en la eficacia de la preservación del antígeno, y deben determinarse empíricamente. Se debe utilizar controles negativos con reactivos a la hora de optimizar las condiciones de detección y los tiempos de protocolo.

### **Resolución de Problemas**

Consulte la referencia 3 para ver las acciones correctoras.

Contacte con su distribuidor local o con la oficina regional de Leica Biosystems para informar de cualquier tinción anómala.

### **Más Información**

Para obtener más información sobre inmuntinciones con reactivos BOND, consulte los apartados Principio del procedimiento, Material necesario, Preparación de las muestras, Control de calidad, Verificación del

análisis, Interpretación de la tinción, Clave de símbolos en las etiquetas y Limitaciones generales de la sección "Utilización de reactivos BOND" de la documentación de usuario suministrada por BOND.

### **Bibliografía**

1. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.
2. Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.
3. Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York. 1996.
4. Kapur RP, Bigler SA, Skelly M, et al. Anti-melanoma monoclonal antibody HMB45 identifies an oncofetal glycoconjugate associated with immature Melanoma Markers. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 1992; 40(2):207-212.
5. Gown AM, Vogel AM, Hoak D, et al. Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumours distinguish subpopulations of melanocytes. American Journal of Pathology. 1986;123(2):195-203.

ProClin™ 950 es una marca registrada de Supelco, parte de Sigma-Aldrich Corporation.

### **Fecha de Publicación**

19 de octubre de 2018

- S100-167 (PA0031)

### **Uso previsto**

*Este reactivo es para uso diagnóstico in vitro.* El anticuerpo monoclonal S-100 (EP32) está diseñado para la caracterización cualitativa por microscopía óptica de la proteína S-100B en tejidos fijados en formol y embebidos en parafina mediante tinción inmunohistoquímica con el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III).

La interpretación clínica de toda tinción o de su ausencia deberá complementarse con estudios morfológicos que utilicen los controles adecuados, y un anatomopatólogo cualificado deberá realizar su evaluación dentro del contexto del historial clínico del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

### **Resumen y explicación**

Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ser utilizadas para detectar la presencia de antígenos en tejidos y células (véase "Uso de reactivos BOND" en la documentación del usuario del sistema BOND). El anticuerpo primario S-100 (EP32) es un producto listo para usar que se ha optimizado específicamente para su uso con BOND Polymer Refine Detection. La demostración de S-100B se consigue al permitir, en primer lugar, la fijación de S-100B (EP32) a la sección y, a continuación, visualizar esta fijación por medio de los reactivos que se incluyen en el sistema de detección. El uso de estos productos, en combinación con el sistema automatizado BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III), reduce la posibilidad de error humano y la variabilidad inherente derivada de la dilución de reactivos, el pipeteado manual y la aplicación de reactivos.

### **Clon**

EP32

### **Inmunógeno**

Un péptido sintético correspondiente a residuos de la proteína S100 Beta humana.

### **Especificidad**

Humana.

### **Clase Ig**

IgG de conejo

### **Concentración total de proteína**

Aprox. 10 mg/mL.

### **Concentración de anticuerpo**

Igual o superior a 0,15 mg/L, según lo determinado por ELISA.

### **Dilución y mezcla**

El anticuerpo primario S-100 (EP32) se diluye óptimamente para usarse en el sistema BOND (incluye el sistema Leica BOND-MAX y el sistema Leica BOND-III). Este reactivo no requiere reconstitución, mezcla, dilución ni titulación.

### **Materiales necesarios pero no suministrados**

Consulte “Uso de reactivos BOND” en su documentación del usuario del sistema BOND para ver un listado completo con los materiales necesarios para el tratamiento de la preparación y la tinción inmunohistoquímica mediante el sistema BOND (incluye los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III).

### **Almacenamiento y estabilidad**

Almacenar a 2-8°C. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del recipiente.

Los signos de contaminación y/o inestabilidad de la S-100 (EP32) son: turbidez de la solución, aparición de olor y presencia de precipitado.

Devuélvalo a 2-8 °C inmediatamente después de su uso.

Las condiciones de almacenamiento distintas a las especificadas anteriormente deberán ser verificadas por el usuario<sup>1</sup>.

### **Precauciones**

- Este producto está indicado para uso diagnóstico in vitro.
- La concentración de ProClin™ 950 es de 0,35 %. Contiene el ingrediente activo 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, y puede provocar irritación en la piel, los ojos, las membranas mucosas y el tracto respiratorio superior. Deberán utilizarse guantes desechables al manipular los reactivos.
- Para obtener un ejemplar de la Ficha de datos de seguridad de los materiales, póngase en contacto con su distribuidor local o con la sucursal regional de Leica Biosystems; también puede visitar el sitio web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)
- Las preparaciones, antes y después de ser fijadas, y todos los materiales expuestos a ellas, deben manipularse como sustancias capaces de transmitir infecciones y eliminarse tomando las precauciones adecuadas<sup>2</sup>. Nunca pipetee reactivos con la boca; evite el contacto de la piel y las mucosas con reactivos o preparaciones. Si los reactivos o las preparaciones entran en contacto con zonas delicadas, lávelas con abundante agua. Consulte con un médico.
- Consulte la normativa pertinente sobre la eliminación de componentes potencialmente tóxicos.
- Reduzca al mínimo la contaminación microbiana de los reactivos; de lo contrario, podría producirse un aumento de la tinción inespecífica.
- La recuperación, los tiempos de incubación y las temperaturas distintos a los especificados pueden dar lugar a resultados erróneos. Cualquiera de estos cambios debe ser validado por el usuario.

### **Instrucciones de uso**

El anticuerpo primario S-100 (EP32) se recomienda para su utilización en un sistema automatizado BOND en combinación tanto con BOND Polymer Refine Detection (DS9800) como con BOND Polymer Refine Red Detection (DS9390). Los protocolos de tinción recomendados para el anticuerpo primario S-100 (EP32) son el IHC Protocol F cuando se utiliza con BOND Polymer Refine Detection y el IHC Protocol J cuando se utiliza con BOND Polymer Refine Red Detection. Se recomienda la recuperación del epítipo inducido por calor usando BOND Epitope Retrieval Solution 1 durante 20 minutos.

### Resultados esperados

Tejidos normales El clon EP32 detecta la proteína S-100 en el núcleo y el citoplasma de las células de origen neuroectodermal en numerosos tejidos. Se observó inmunoreactividad en fibras de los nervios, células dendríticas, adipocitos y un porcentaje de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.

También se observó tinción en células parenquimales del cerebro y el cerebelo, islotes de Langerhans del páncreas, células mioepiteliales de las glándula salivales, células retinales del ojo y células ductales y mioepiteliales de la mama. (Número total de casos sanos evaluados = 117)

Tejidos tumorales El clon EP32 tiñó 20/42 tumores del nervio periférico (incluyendo 10/12 Schwannomas malignos, 4/4 ganglioneuromas, 3/21 tumores malignos de la vaina del nervio periférico, 3/4 neurofibromas y 0/1 tumores neuroectodérmicos primitivos), 9/11 melanomas malignos. No se observó tinción en otros tumores, incluyendo tumores del tracto gastrointestinal (0/12), tumores de mama (0/6), tumores de pulmón (0/6), tumores ováricos (0/3), carcinomas hepatocelulares (0/3), tumores cervicales (0/3), tumores endometriales (0/3), tumores de la vejiga (0/2), carcinomas renales de células claras (0/2), adenocarcinomas prostáticos (0/1), hiperplasia prostática (0/1) y carcinomas de células escamosas de la piel (0/1). (Número total de casos anómalos evaluados = 96)

**S100 (EP32) está recomendado para la detección de proteína S-100 en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

### Limitaciones específicas del producto

El S-100 (EP32) se ha optimizado en Leica Biosystems para su uso con BOND Polymer Refine Detection y reactivos auxiliares BOND. Los usuarios que no sigan los procedimientos de prueba recomendados deben aceptar la responsabilidad de la interpretación de los resultados de pacientes en esas circunstancias. Los tiempos del protocolo puede oscilar, debido a la variación en la fijación del tejido y la eficacia de la mejora del antígeno, y deben determinarse empíricamente. Se utilizarán controles de los reactivos negativos a la hora de optimizar las condiciones de la recuperación y los tiempos del protocolo.

### Solución de problemas

Consulte la referencia 3 para encontrar la acción correctora.

Póngase en contacto con su distribuidor local o con la sucursal regional de Leica Biosystems para notificar tinciones anormales.

## Información adicional

Se puede encontrar información adicional sobre la inmunotinción con los reactivos BOND en los apartados Principio del procedimiento, Materiales necesarios, Preparación de las preparaciones, Control de calidad, Verificación del ensayo, Interpretación de la tinción, Explicación de los símbolos de las etiquetas y Limitaciones generales en la sección "Uso de los reactivos BOND" de la documentación del usuario del sistema BOND.

## Biografía - General

Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, Final Rule 57 FR 7163 February 28, 1992.

Villanova PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7(9). Order code M29-P.

Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York. 1996.

Chen H, Xu C, Jin Q et al. S100 protein family in human cancer. American Journal of Cancer Research 2014;4(2):89-115

Torlakovic EE, Nielsen S, Francis G et al. Standardization of Positive Controls in Diagnostic Immunohistochemistry. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2015; 23(1):1-18

## Fecha de publicación

05 de agosto de 2019

- S-100 (EP32) (NCL-L-S100-167)

### **Uso previsto**

*Para uso diagnóstico in vitro.* NCL-L-S100-167 está indicado para la caracterización cualitativa por microscopía óptica de la proteína S-100B en secciones de parafina. La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de esta debe complementarse con estudios morfológicos usando controles adecuados y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

### **Principio de procedimiento**

Las técnicas de tinción inmunohistoquímica (IHC) permiten la visualización de agentes a través de la aplicación secuencial de un anticuerpo específico al antígeno (anticuerpo primario), un anticuerpo secundario al anticuerpo primario y un complejo enzimático con sustrato cromogénico con pasos de lavado interpuestos. La activación enzimática del cromogen provoca la formación de un producto de reacción visible en el sitio antigénico. El espécimen puede entonces ser contrateñido y cubierto. Los resultados se interpretan utilizando un microscopio óptico y ayudan en el diagnóstico diferencial de los procesos patofisiológicos, que pueden o no asociarse con un antígeno particular.

### **Clon**

EP32

### **Inmunógeno**

Un péptido sintético correspondiente a residuos de la proteína S100 Beta humana.

### **Especificidad**

Humana.

### **Composición del reactivo**

NCL-L-S100-167 es un sobrenadante de cultivo tisular líquido que contiene azida sódica como conservante.

### **Clase Ig**

IgG de conejo

### **Concentración total de proteína**

Consulte en la etiqueta del vial la concentración total de Ig específica de proteína.

### **Concentración de anticuerpo**

Igual o superior a 30 mg/L, según lo determinado por ELISA. Consulte en la etiqueta del vial la concentración de Ig específica del lote.

### **Recomendaciones de uso**

Secciones de parafina o inmunohistoquímica.

**Heat Induced Epitope Retrieval HIER (por sus siglas, Recuperación del epítipo inducido por calor):** Por favor, siga las instrucciones de uso de Novocastra Epitope Retrieval Solution pH 6.

**Dilución sugerida:** 1:100 durante 30 minutos a 25 °C. Esta es tan solo una pauta, y cada usuario debe determinar sus propias diluciones de trabajo óptimas.

**Visualización:** Siga las instrucciones de uso de los Polymer Detection Systems Novolink. Para obtener más información sobre el producto o recibir ayuda, póngase en contacto con su distribuidor local o con la sucursal regional de Leica Biosystems; también puede visitar el sitio web de Leica Biosystems, [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com)

El rendimiento de este anticuerpo se debe validar cuando se utiliza con otros sistemas manuales de tinción o plataformas automatizadas.

### **Almacenamiento y estabilidad**

Almacenar a 2–8 °C. No congelar. Devuélvalo a 2-8 °C inmediatamente después de su uso. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.

Las condiciones de almacenamiento distintas a las especificadas anteriormente deberán ser verificadas por el usuario.

### **Preparación de preparaciones**

El fijador recomendado para secciones de tejido embebidas en parafina es formol tamponado neutro al 10 %.

### **Advertencias y precauciones**

El reactivo se ha preparado a partir del sobrenadante de cultivo celular. Dado que se trata de un producto biológico, debe manejarse con especial cuidado.

Este reactivo contiene azida sódica. Existe una ficha de datos de seguridad de los materiales disponible previa petición, o en [www.LeicaBiosystems.com](http://www.LeicaBiosystems.com).

Consulte la normativa estatal, regional o local sobre la eliminación de componentes potencialmente tóxicos. Las preparaciones, antes y después de ser fijadas, así como todos los materiales expuestos a ellas, deben manipularse como susceptibles de transmitir infecciones, y se deben desechar tomando las precauciones adecuadas. No pipetee nunca los reactivos con la boca, y evite el contacto de la piel y de las membranas mucosas con los reactivos y las preparaciones. Si los reactivos o las preparaciones entran en contacto con zonas delicadas, lávelas con abundante agua. Consulte con un médico.

Reduzca al mínimo la contaminación microbiana de los reactivos; de lo contrario, podría producirse un aumento de la tinción inespecífica.

Los tiempos de incubación y las temperaturas distintos a los especificados pueden dar lugar a resultados erróneos. Cualquiera de estos cambios debe ser validado por el usuario.

## **Control de calidad**

Las diferencias en el procesamiento de los tejidos y en los procedimientos técnicos del laboratorio del usuario pueden producir una variabilidad significativa en los resultados; por ello, es necesario que este lleve a cabo regularmente los controles de su propio laboratorio, además de los siguientes procedimientos.

Los controles deben ser preparaciones frescas de autopsia, biopsia o quirúrgicas fijadas en formol, procesadas y embebidas en cera de parafina, lo antes posible, de manera idéntica a la utilizada para la muestra o muestras del paciente o pacientes.

## **Control de tejido positivo**

Se utiliza para indicar los tejidos correctamente preparados y las técnicas de tinción adecuadas.

Debería incluirse un control de tejido positivo para cada conjunto de condiciones de prueba en cada ciclo de tinción.

Un tejido con tinción positiva débil es más adecuado que un tejido con tinción positiva fuerte para un control de calidad óptimo y para detectar niveles menores de degradación del reactivo<sup>2</sup>.

El tejido de control positivo recomendado es el de la amígdala

Si el control de tejido positivo no muestra tinción positiva, los resultados de las preparaciones de prueba deben considerarse no válidos.

## **Control de tejido negativo**

Debería ser examinado tras el control de tejido positivo para verificar la especificidad del etiquetado del antígeno meta por parte del anticuerpo primario.

El tejido de control negativo recomendado es el de las fibras del músculo esquelético.

Por otra parte, la variedad de diferentes tipos de células presentes en la mayoría de las secciones de tejido ofrece con frecuencia lugares de control negativo, si bien esto debe ser verificado por el usuario.

Si aparece una tinción inespecífica, esta tiene generalmente aspecto difuso. En secciones de tejido fijados excesivamente con formol puede observarse también una tinción esporádica del tejido conjuntivo. Utilice células intactas para la interpretación de los resultados de tinción, Las células necróticas o degeneradas con frecuencia se tiñen de forma inespecífica<sup>3</sup>. Pueden producirse resultados de falsos positivos debido a la unión no inmunológica de proteínas o productos de reacción del sustrato.

Estos falsos positivos pueden estar causados también por enzimas endógenas tales como la pseudoperoxidasa (eritrocitos), la peroxidasa endógena (citocromo C) o la biotina endógena (por ejemplo, de hígado, mama, cerebro, riñón), en función del tipo de inmunotinción utilizada. Para diferenciar la actividad de las enzimas endógenas o las uniones no específicas de las enzimas de la inmunorreactividad específica, pueden teñirse otros tejidos del paciente exclusivamente con cromógeno sustrato o con complejos enzimáticos (avidin-biotin, streptavidin, polymer marcados) y cromógeno sustrato

respectivamente. Si se produce tinción específica en el tejido de control negativo, los resultados obtenidos con las preparaciones de paciente deberán considerarse inválidos.

### **Control de reactivo negativo**

Utilice un control del reactivo negativo no específico en lugar del anticuerpo primario sobre una sección de cada preparación de paciente para evaluar la tinción inespecífica y para conseguir una mejor interpretación de la tinción específica en el sitio antigénico.

### **Tejido del paciente**

Examine las preparaciones del paciente o pacientes teñidas con NCL-L-S100-167 al final. La intensidad de la tinción positiva debe valorarse en el contexto de cualquier tinción de fondo no específica del control de reactivo negativo. Al igual que en cualquier otra prueba inmunohistoquímica, un resultado negativo significa que no se ha detectado el antígeno, no queriendo decir que el antígeno no esté presente en las células/tejidos analizados. Si es necesario, utilice un panel de anticuerpos para identificar las reacciones negativas falsas.

### **Resultados esperados**

Tejidos normales El clon EP32 detecta la proteína S-100 en el núcleo y el citoplasma de las células de origen neuroectodermal en numerosos tejidos. Se observó inmunoreactividad en fibras de los nervios, células dendríticas, adipocitos y un porcentaje de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.

También se observó tinción en células parenquimales del cerebro y el cerebelo, islotes de Langerhans del páncreas, células mioepiteliales de la glándula salivales, células retinales del ojo y células ductales y mioepiteliales de la mama. (Número total de casos sanos evaluados = 117).

Tejidos anormales El clon EP32 tiñó 20/42 tumores del nervio periférico (incluyendo 10/12 Schwannomas malignos, 4/4 ganglioneuromas, 3/21 tumores malignos de la vaina del nervio periférico, 3/4 neurofibromas y 0/1 tumores neuroectodérmicos primitivos), 9/11 melanomas malignos. No se observó tinción en otros tumores, incluyendo tumores del tracto gastrointestinal (0/12), tumores de mama (0/6), tumores de pulmón (0/6), tumores ováricos (0/3), carcinomas hepatocelulares (0/3), tumores cervicales (0/3), tumores endometriales (0/3), tumores de la vejiga (0/2), carcinomas renales de células claras (0/2), adenocarcinomas prostáticos (0/1), hiperplasia prostática (0/1) y carcinomas de células escamosas de la piel (0/1). (Número total de casos anómalos evaluados = 96).

**S-100 (EP32) está recomendado para la detección de proteína S-100 en tejidos normales y neoplásicos, como complemento de la histopatología tradicional con tinciones histoquímicas no inmunológicas.**

### **Limitaciones generales**

La inmunohistocitoquímica es un proceso de diagnóstico en varias fases que abarca: la formación especializada en la selección de los reactivos apropiados, la selección, fijación y procesamiento de tejidos, la preparación del portaobjetos para IHC, y la interpretación de los resultados de la tinción.

La tinción de tejidos varía en función de la manipulación y el procesamiento del tejido antes de su tinción. Una inapropiada fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento, sección o la contaminación con otros tejidos o fluidos puede generar artefactos, captura de anticuerpos o resultados de falsos negativos. Los resultados inconsistentes pueden deberse a variaciones en los métodos de fijación e inclusión o a irregularidades inherentes del tejido<sup>4</sup>.

Una contratinción excesiva o incompleta puede influir negativamente en la correcta interpretación de los resultados.

La interpretación clínica de cualquier tinción o de la ausencia de esta debe complementarse con estudios morfológicos usando controles adecuados y debe evaluarla un patólogo cualificado junto con el historial clínico del paciente y de otras pruebas diagnósticas.

Los anticuerpos de Leica Biosystems Newcastle Ltd son para utilizarlos, según se indique, con secciones congeladas o embebidas en parafina, con requisitos de fijación específicos. Puede producirse una expresión inesperada del antígeno, especialmente en las neoplasias. La interpretación clínica de cualquier sección de tejido teñido debe incluir un análisis morfológico y la evaluación de los controles adecuados.

#### **Biografía - General**

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. Villanova, P.A. 1991; 7(9). Order code M29-P.

Battifora H. Diagnostic uses of antibodies to keratins: a review and immunohistochemical comparison of seven monoclonal and three polyclonal antibodies. Progress in Surgical Pathology. 6:1–15. eds. Fenoglio-Preiser C, Wolff CM, Rilke F. Field & Wood, Inc., Philadelphia.

Nadji M, Morales AR. Immunoperoxidase, part I: the techniques and pitfalls. Laboratory Medicine. 1983; 14:767.

Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B surface antigen: a possible source of error in immunohistochemistry. American Journal of Clinical Pathology. 1980; 73:626.

Chen H, Xu C, Jin Q et al. S100 protein family in human cancer. American Journal of Cancer Research 2014;4(2):89-115

Torlakovic EE, Nielsen S, Francis G et al. Standardization of Positive Controls in Diagnostic Immunohistochemistry. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2015; 23(1):1-18

#### **Cambios con respecto a la edición anterior**

N/D

#### **Fecha de publicación**

01 de julio de 2019

PM 2234-025



Lic. LUCAS M. VILLEGAS  
SOCIO GERENTE



ANDREA DAOU  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 19341  
BIO-OPTIC SRL

Página 99



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INSTRUCCIONES

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 20:33:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 20:34:50 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Certificado - Redacción libre**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-35867286-APN-DGA#ANMAT

---

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO

Nº EX-2020-35867286-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma **BIO-OPTIC S.R.L.** se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de nuevos productos médicos para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos:

**NOMBRE COMERCIAL:** 1) Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (PA0339); 2) Mesothelin (PA0373); 3) Programmed Death Ligand 1 (73-10) (PA0832); 4) Human Herpesvirus (Type 8) (PA0050); 5) Human Herpesvirus (Type 8) (latent nuclear antigen) (NCL-L-HHV8-LNA); 6) Melanoma Marker (HMB45) (PA0027); 7) S100-167 (PA0031); 8) S-100 (EP32) (NCL-L-S100-167).-----  
-----

**INDICACIÓN DE USO:** Productos diseñados para la identificación cualitativa mediante microscopía óptica de diferentes antígenos humanos en tejidos fijados en formol y embebidos en parafina, mediante tinción inmunohistoquímica utilizando los sistemas Leica BOND-MAX y Leica BOND-III.-----

**FORMA DE PRESENTACIÓN:** 1) a 4) y 6) a 7) Envases conteniendo 1 vial x 7 ml; 5) y 8) Envases conteniendo 1 vial x 1 ml.-----

**PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** 1), 2) y 6) 36 (TREINTA y SEIS) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 3), 5), 7) y 8) 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 4) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C.--  
-----

**NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:** LEICA BIOSYSTEMS NEWCASTLE Ltd. Balliol Park  
West, Benton Lane, Newcastle upon Tyne, NE12 8EW. (REINO UNIDO).-----  
-----

**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 N° **2234-025**. -----

EX-2020-35867286-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.10.16 21:53:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.16 21:53:50 -03:00