

KIT DUAL de inmunosupresores en sangre entera/plasma por LC-MS - Código LC75310

(Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Ciclosporina A, Ácido micofenólico)

INTRODUCCIÓN

Los inmunosupresores se utilizan para controlar reacciones alérgicas graves, enfermedades autoinmunes y enfermedades relacionadas con los trasplantes. Algunos fármacos tienen un efecto generalizado sobre el sistema inmunitario, mientras que otros actúan sobre una diana específica. Los principales fármacos inmunosupresores utilizados son Ciclosporina A, Tacrolimus, Sirolimus y Everolimus.

Ciclosporina A tiene una respuesta activa que influye en la inmunidad individual. Como los demás, este inmunosupresor es el producto natural de ciertos hongos, y es el principal agente terapéutico utilizado para frenar el rechazo de un alogénico. Funciona principalmente bloqueando la transcripción de genes de citoquinas en los linfocitos T.

Tacrolimus (también conocido como FK-506) es un fármaco inmunosupresor utilizado especialmente en el trasplante de órganos para reducir la actividad del sistema inmunitario del paciente y, en consecuencia, el riesgo de rechazo.

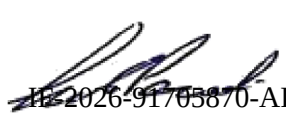
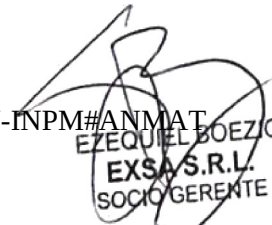
Tiene características similares a la ciclosporina, pero es mucho más potente con el mismo volumen. Al igual que la Ciclosporina tiene un amplio espectro de interacciones negativas, incluyendo una con el pomelo que aumenta la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo.

También se utiliza en preparados tópicos para el tratamiento de dermatitis extensas.

Sirolimus y Everolimus están ganando cada vez más apoyo en el tratamiento del trasplante renal, ya que representan una estrategia ideal para reducir el uso de inhibidores de la calcineurina en pacientes con bajo riesgo inmunológico.

Ácido micofenólico (Mofetil o MPA) es un potente inmunosupresor que inhibe de forma reversible la enzima Inosina-monofosfato deshidrogenasa tipo 2 implicada en la síntesis de guanosina. Dado que el modo de acción del MPA difiere del de la Ciclosporina, el Tacrolimus y el Sirolimus, puede prescribirse conjuntamente como parte de un panel farmacológico.

El MPA se metaboliza por glucuronación para formar un metabolito inactivo (MPA-glucurónido) y también un metabolito menor (MPA-acil-glucurónido).


H-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT
LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357

EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Estos fármacos parecen estar asociados a un menor riesgo de hipertensión e intolerancia a la glucosa. Aunque se caracterizan por una nefrotoxicidad menor que los inhibidores de la calcineurina, podrían potenciar la toxicidad renal de la ciclosporina y, por tanto, requieren una vigilancia constante de la función renal. El uso de Sirolimus y Everolimus debe evitarse perioperatoriamente porque su administración puede causar un retraso significativo en la cicatrización de la herida.

El supuesto riesgo/beneficio de un tratamiento continuado con estos fármacos en pacientes que desarrollan una hiperlipidemia refractaria, debe ser cuidadosamente reevaluado.

El seguimiento terapéutico de estos fármacos es esencial debido al riesgo de efectos tóxicos como anemia, leucopenia y trombocitopenia.


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAJ. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE


EUREKA S.R.L. LAB DIVISION
Via M. D'Antona 28
60033 Chiaravalle (AN) - Italy
Tel. +39 071 7450790
eureka-support@sentinel.it
www.eurekakit.com



CE

Este producto cumple todos los requisitos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro (DIV). La declaración de conformidad está disponible previa solicitud.

N° 003	Kit dual de inmunosupresores en sangre total/plasma por LC/MS	06/2024
--------	---	---------

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Principio del método:

Este método determina los inmunosupresores en sangre entera/plasma tras una simple desproteinización y lectura en LC-MS.

Recuperación:

89 - 102 %

Sensibilidad (LLOD):

Tacrolimus	0,01 ng/ml
Sirolimus	0,01 ng/ml
Everolimus	0,01 ng/ml
Ciclosporina A	0,01 ng/ml
Ácido micofenólico	0,01 µg/ml

Linealidad:

Tacrolimus	0,05 – 100 ng/ml
Sirolimus	0,05 – 100 ng/ml
Everolimus	0,05 – 100 ng/ml
Ciclosporina A	0,05 – 1.500 ng/ml
Ácido micofenólico	0,05 – 80 µg/ml

Concentración mínima analizable (LLOQ):

Tacrolimus	0,05 ng/ml
Sirolimus	0,05 ng/ml
Everolimus	0,05 ng/ml
Ciclosporina A	0,05 ng/ml
Ácido micofenólico	0,05 µg/ml

Precisión intraserial (error relativo %) Tacrolimus:

Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
4,2%	5,1%

Precisión interserial (error relativo %) Tacrolimus:

Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
8,6%	9,9%

Reproducibilidad intraserial (error relativo %) Tacrolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
1,6%	4,6%	4,4%

Reproducibilidad interserial (coeficiente de variación %) Tacrolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
16,9%	7,1%	3,7%

Precisión intraserial (error relativo %) Sirolimus:

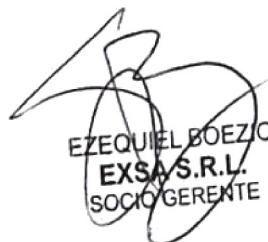
Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
5,3%	11,3%

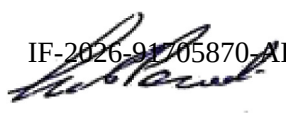
Precisión interserial (error relativo %) Sirolimus:

Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
7,2%	7,1%

Reproducibilidad intraserial (error relativo %) Sirolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
9,7%	8,1%	1,9%


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE 3

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

LILIANA E. PARODI
FARMACÉUTICA
MAT. 9357

Reproducibilidad interserial (coeficiente de variación %) Sirolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
8,4%	7,0%	5,6%

Precisión intraserial (error relativo %) Everolimus:

Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
6,6%	6,0%

Precisión interserial (error relativo %) Everolimus:

Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
8,2%	6,8%

Reproducibilidad intraserial (error relativo %) Everolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
11,7%	4,0%	2,1%

Reproducibilidad interserial (coeficiente de variación %) Everolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
8,5%	6,6%	3,5%

Precisión intraserial (error relativo %) Ciclosporina A:

Cm	Cs
60 ng/ml	300 ng/ml
3,4%	10,1%

Precisión interserial (error relativo %) Ciclosporina A:

Cm	Cs
60 ng/ml	300 ng/ml
12,0%	13,9%

Reproducibilidad intraserial (error relativo %) Ciclosporina A:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	25 ng/ml	500 ng/ml
9,9%	3,7%	2,2%

Reproducibilidad interserial (coeficiente de variación %) Ciclosporina A:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	25 ng/ml	500 ng/ml
15,8%	7,3%	2,9%

Precisión intraserial (error relativo %) Ácido micofenólico:

Cm	Cs
2 ug/ml	8 ug/ml
8,7%	2,2%

Precisión interserial (error relativo %) Ácido micofenólico:

Cm	Cs
2 ug/ml	8 ug/ml
11,0%	4,2%

Reproducibilidad intraserial (error relativo %) Ácido micofenólico:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ug/ml	4 ug/ml	16 ug/ml
10,8%	4,9%	1,8%

IL-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT
LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357
EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Reproducibilidad interserial (coeficiente de variación %) Ácido micofenólico:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ug/ml	4 ug/ml	16 ug/ml
11,5%	5,1%	5,1%

Coeficiente de correlación R2 + DS:

Tacrolimus	0,9951 ± 0,0026
Sirolimus	0,9939 ± 0,0026
Everolimus	0,9964 ± 0,0005
Ciclosporina A	0,9941 ± 0,0060
Ácido micofenólico	0,9954 ± 0,0026

Rango terapéutico:

Tacrolimus	1 – 50 ng/ml
Sirolimus	1 – 50 ng/ml
Everolimus	1 – 50 ng/ml
Ciclosporina A	10 – 2000 ng/ml
Ácido micofenólico	2 – 10 ug/ml

Componentes del kit:

Todos los reactivos son estables 3 años a 2 - 8 °C excepto el reactivo B y B1 que deben conservarse a -20 °C.

Reactivo A – Sol. desproteinización, 1 x 35 ml

Reactivo B – Patrón interno, 1 x 400 µl

Estable 6 meses a -20 °C

Reactivo B1 – Sol. patrón interno Para ácido micofenólico, 1 x 100 µl

Estable 6 meses a -20 °C

Reactivo C – Sol. lisado, 1 x 11 ml

Reactivo D – Solución de dilución, 1 x 50 ml

Calibrador en sangre entera – Nivel 0, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre entera – Nivel 1, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre entera – Nivel 2, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre entera – Nivel 3, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre entera – Nivel 4, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre entera – Nivel 5, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre entera – Nivel 6, 1 x 1 ml

Código LC75016 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 0, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 1, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 2, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 3, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 4, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 5, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma – Nivel 6, 1 x 1 ml

Código LC75316 (embalado por separado - ver ficha técnica)

Reactivo M1 – Fase móvil M1, 2 x 500 ml

Reactivo M2 – Fase móvil M2, 1 x 500 ml

IF-2026-91705870-APN-MPM#ANMAT
EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE
LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357
Página 5 de 39

Equipo instrumental mínimo necesario:

Instrumento LC-MS de triple cuadrupolo (modo MRM)
Válvula de desvío de 6 vías
Interfaz ESI (+)
Bomba binaria
Ordenador operativo

Procedimiento de recogida de sangre:

Tubo de ensayo con anticoagulante EDTA
Estable 4 semanas a 2 - 8 °C o 4 meses a - 20 °C.

Para el análisis del Ac. Micofenólico: tomar 3 ml de sangre venosa en un tubo sin gel para el suero y con heparina como anticoagulante para el plasma.
Centrifugar a 4000 rpm durante 5 minutos. Separar el suero y almacenarlo a - 20 °C. Estable 4 semanas.


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO:

PASO 1 : Preparación de muestras

Dispensar 100 µl de **Reactivo B - Patrones internos** en un tubo de 10 ml, 400 µl de Metanol y 500 µl de Agua grado HPLC.

Agitar en el vortex durante 5 seg.

N.B.: Se requieren 20 µl de patrón de muestra diluido, a continuación, preparar un volumen apropiado de solución.

PASO 2 : Dispensar en viales eppendorf:

	Calibrador	Muestra	Control
Calibrador	50 µl		
Muestra		50 µl	
Control			50 µl
Patrón interno (diluido como en el PASO 1)	20 µl	20 µl	20 µl
<u>Agitar en el vortex durante 10 seg.</u>			
Reactivo C – Solución de lisado	100 µl	100 µl	100 µl
<u>Agitar en el vortex durante 10 seg.</u>			
Reactivo A – Solución de desproteinización	300 µl	300 µl	300 µl

Agitar en el vortex durante 20 seg.

PASO 3 : Centrifugar a 14.000 rpm durante 10 minutos

PASO 4 : Coger el sobrenadante y ponerlo en un vial de vidrio

INYECCIÓN :

- Inyectar 2-10 µl de solución en el sistema LC


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAJ. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO para el ácido micofenólico:

PASO 1 : Preparación de muestras

Dispensar 100 µl de **Reactivo B1 - Patrones internos para ácido micofenólico** en un tubo de 10 ml, 400 µl de Metanol y 500 µl de Agua grado HPLC.

Agitar en el vortex durante 5 seg.

N.B.: Se requieren 20 µl de patrón de muestra diluido, a continuación, preparar un volumen apropiado de solución.

PASO 2 : Dispensar en viales eppendorf:

	Calibrador	Muestra	Control
Calibrador	50 µl		
Muestra		50 µl	
Control			50 µl
Patrón interno para el ácido micofenólico (diluido como en el PASO 1)	20 µl	20 µl	20 µl
<u>Agitar en el vortex durante 10 seg.</u>			
Reactivo C – Solución de lisado	100 µl	100 µl	100 µl
<u>Agitar en el vortex durante 10 seg.</u>			
Reactivo A – Solución de desproteinización	300 µl	300 µl	300 µl

Agitar en el vortex durante 20 seg.

PASO 3 : Centrifugar a 14.000 rpm durante 10 minutos

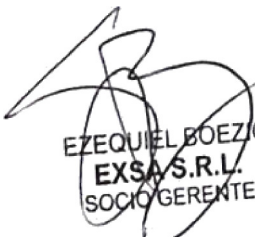
PASO 4 : Coger el sobrenadante y ponerlo en un vial de vidrio de volumen reducido, diluir 20 µl de sobrenadante en 480 µl de **Reactivo D - Solución de dilución**

N.B.: en este paso, la muestra es estable 48 h a 2-8 °C

INYECCIÓN :

- Inyectar 2 µl de solución en el sistema LC


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

Inmunosupresores en sangre entera/plasma - Advertencias

ACONDICIONAMIENTO DE LA COLUMNA

Instalar una nueva columna analítica RRHD Eclipse Plus C18 (2,1 mm x 50 mm - 1,8 µm) termostatada a 60 °C después de la válvula. Desconectar el detector y hacer fluir una solución de H₂O : Fase móvil M2 (5: 95 v/v) al flujo de 500 µ/min. **No reciclar las soluciones de lavado.** Acondicionar la columna con una solución de fase móvil M1: Fase móvil M2 (5: 95 v/v) establecer un flujo de 500 µl/minuto, con la válvula en la posición B, durante 10 minutos. A continuación, con la válvula en la posición A, hacer fluir fase móvil M1 al 100 % durante 5 minutos. A continuación, realizar 4 inyecciones de fase móvil antes de la sesión analítica.

NO es posible hacer análisis en fase de reciclado.

Si la temperatura ambiente es > de 20 °C, almacenar la fase móvil a 2-8 °C entre una sesión analítica y otra.

LIMPIEZA DE LA COLUMNA

Desconectar el detector. Hacer fluir una solución de H₂O : Fase móvil M2 (5: 95 v/v) al flujo de 500 µ/min durante 15 minutos. Descarga. Almacenar la columna en la misma solución.

COLUMNA DE ENRIQUECIMIENTO

Monodimensional

TF25403012101 Columna de enriquecimiento Hypersil GOLD PFP Protección 10 x 2,1 mm, 3 µm

TF84200 Soporte de inserción 2 mm

Bidimensional

ZRE917950210 Columna de enriquecimiento Ultra PFPP 10 x 4,0 mm (SPE ON-LINE/Modalidad bidimensional)

ZRE25021 Soporte para protector de 10 mm Sistema de protección Trident

Instalar la columna de enriquecimiento antes de la válvula y acondicionarla como columna analítica.

LAVADO DE LA JERINGA DEL AUTOMUESTREADOR

Lavar la jeringa y la aguja, antes de cada sesión analítica, con Metanol.

PARÁMETROS AJUSTADOS EN EL TRIPLE CUADRUPOLO AGILENT 6460

Parámetros ESI 6460

Temperatura de gas 250 °C

Flujo de gas 5 l/min

Nebulizador 60 psi

Calentador de gas de impulsión 300 °C

Flujo de gas de impulsión 12 l/min

Capilar 4000 V

PARÁMETROS AJUSTADOS EN TRIPLE CUADRUPOLO SCIEX 4500

Parámetros ESI + 4500

Gas cortina (CUR): 25

Gas de colisión (CAD): 10

Voltaje de nebulización de iones: (IS): 5500 V

Temperatura (TEM): 550 °C

Gas fuente de iones 1 (GS1): 60

Gas fuente de iones 2 (GS2): 60

Fragmentaciones (optimizadas por TRIPLE CUADRUPOLO AGILENT 6460)

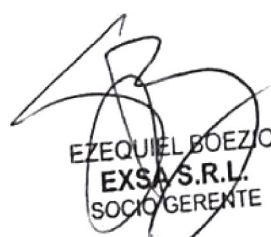
HE-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT
LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357
EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Analito	Q1	Q3	ENERGÍA DE COLISIÓN
Tacrolimus	821,5	768,5	20
Sirolimus	931,6	864,5	14
Everolimus	975,6	908,6	12
Ciclosporina A	1.219,9	1.202,9	14
Ácido micofenólico	321,0	207,0	29
² H ₄ Ciclosporina A	1.223,7	1.206,9	14
¹³ C ₂ ² H ₄ Everolimus	981,3	914,5	14
¹³ C ₂ ² H ₂ Tacrolimus	824	771	20
¹³ C ₂ ² H ₃ Sirolimus	935,4	864,6	14
Ácido micofenólico-D3	324,2	210,0	29

AJUSTES DE FLUJO

GRADIENTE			
Tiempo (min)	% M1 (BOMBA A)	% M2 (BOMBA B)	Flujo (µl/min)
0,00	100	0	500
0,50	100	0	500
VÁLVULA DE CONMUTACIÓN			
0,51	100	0	600
1,50	5	95	600
3,00	5	95	600
VÁLVULA DE CONMUTACIÓN			
3,01	100	0	500
3,50	100	0	500


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAJ. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

REACTIVO B – SOLUCIÓN PATRÓN INTERNO:

Solución B con: $^{13}\text{C}^2\text{H}_2$ Tacrolimus, $^{13}\text{C}_2^2\text{H}_4$ Everolimus, $^{13}\text{C}^2\text{H}_3$ Sirolimus, $^2\text{H}_4$ Ciclosporina A. Almacenar a -20 °C.	
Solución B1 con: Ácido micofenólico-D3. Almacenar a -20 °C.	
Inmunosupresores:	Patrón interno para calibración:
TACROLIMUS	$^{13}\text{C}^2\text{H}_2$ Tacrolimus
EVEROLIMUS	$^{13}\text{C}_2^2\text{H}_4$ Everolimus
SIROLIMUS	$^{13}\text{C}^2\text{H}_3$ Sirolimus
CICLOSPORINA A	$^2\text{H}_4$ Ciclosporina A
ÁCIDO MICO FENÓLICO	Ácido micofenólico-D3

ACCESORIOS Y CONSUMIBLES

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	EMBALAJE
LC75016	Calibrador en sangre entera para inmunosupresores	7 x 2 x 1 ml
LC75019	Control en sangre entera para inmunosupresores - Niveles 1, 2 y 3	3 x 5 x 1 ml
LC75316	Calibrador en plasma para ácido micofenólico	7 x 2 x 1 ml
LC75319	Control en plasma para ácido micofenólico - Niveles 1, 2 y 3	3 x 5 x 1 ml
SK75310	Kit de inicio para inmunosupresores	1 Ud
Para sistemas UHPLC		
Z959757902	Columna analítica RRHD Eclipse Plus C18 (50 x 2,1 mm - 1,8 um)	1 Ud
Para sistemas HPLC		
TF17126032130	Columna analítica ACCUCORE C 18 (30 x 2,1 mm, 2,6 um)	1 Ud
Monodimensional		
TF25403012101	Protector de prefiltros Hypersil GOLD PFP (10 x 2,1 mm, 3 um)	1 Ud
TF84200	SOPORTE DE INSERCIÓN 2 mm	1 Ud
Bidimensional		
ZRE917950210	Ultra PFPP 10 x 4,0 mm (SPE ON-LINE/Modalidad Bidimensional)	1 x 3 Uds
ZRE25021	Soporte para protector de 10 mm Sistema de protección Trident	1 Ud
Z51843550	Viales de vidrio transparente con volumen reducido de 1,5 ml a 15 ul	1 x 100 Uds
Z51820717	Tapones para viales de vidrio transparente con volumen reducido de 1,5 ml a 15 ul	1 x 100 Uds


LILIANA E. PARODI
 FARMACEUTICA
 MAJ. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
 SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

Inmunosupresores en sangre entera/plasma (Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

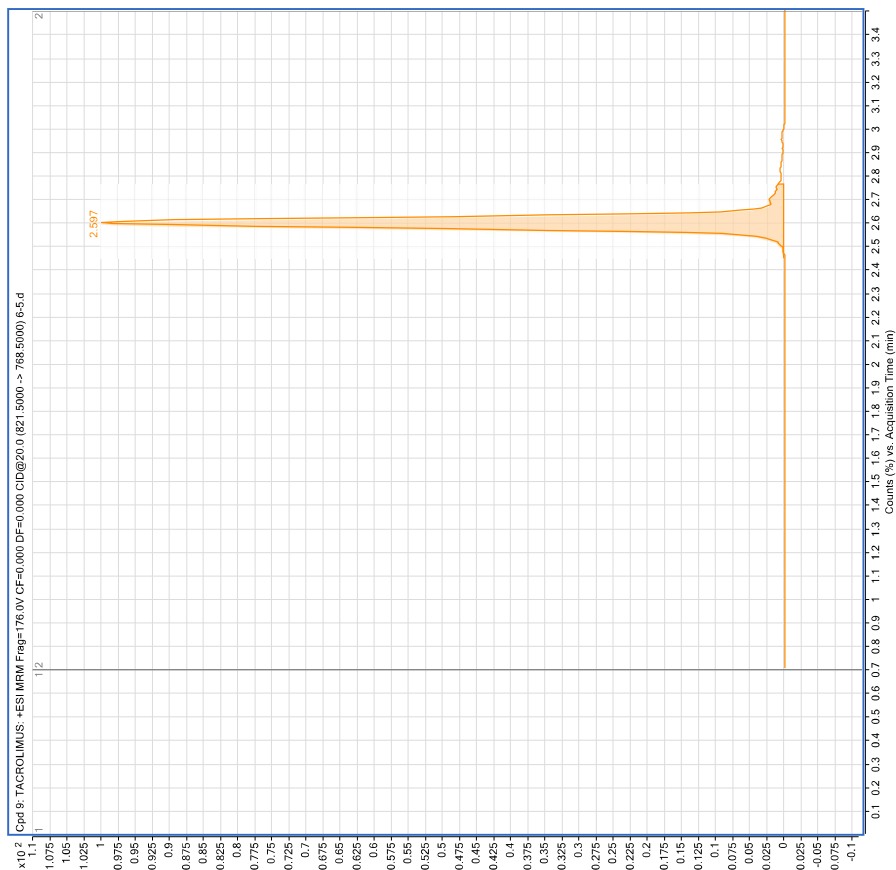


Fig. 1: Tacrolimus

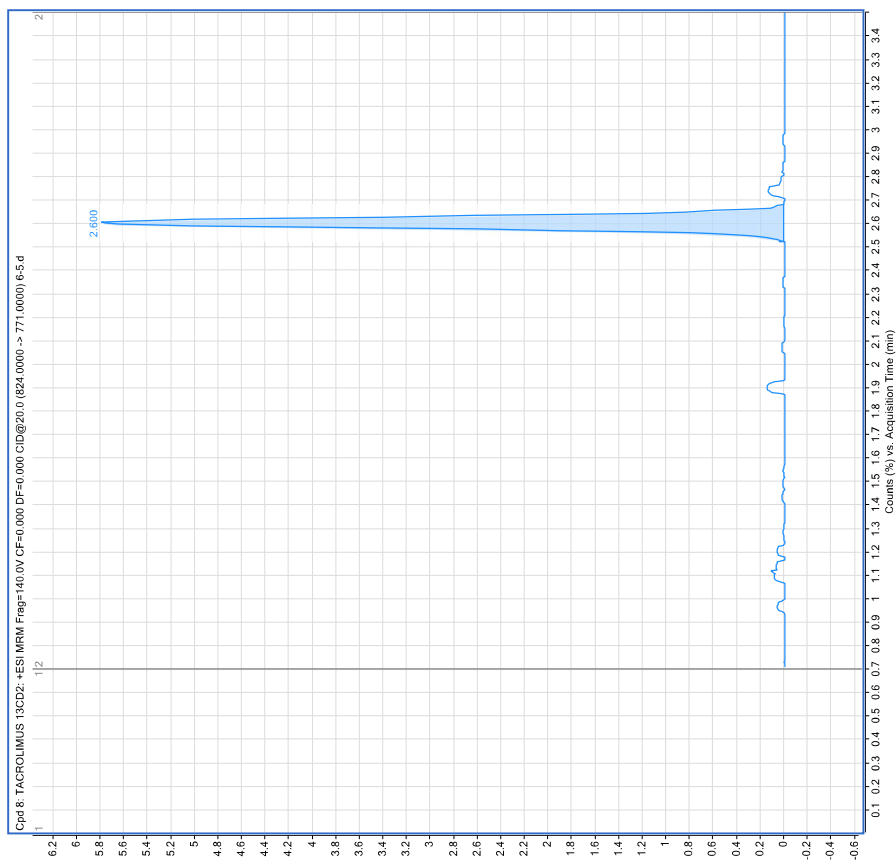


Fig. 2: Patrón interno Tacrolims

IE-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT
LILIANA E. PARODI
FARMACIA
MAT. 9357
EZEQUEEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Inmunosupresores en sangre entera/plasma

(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

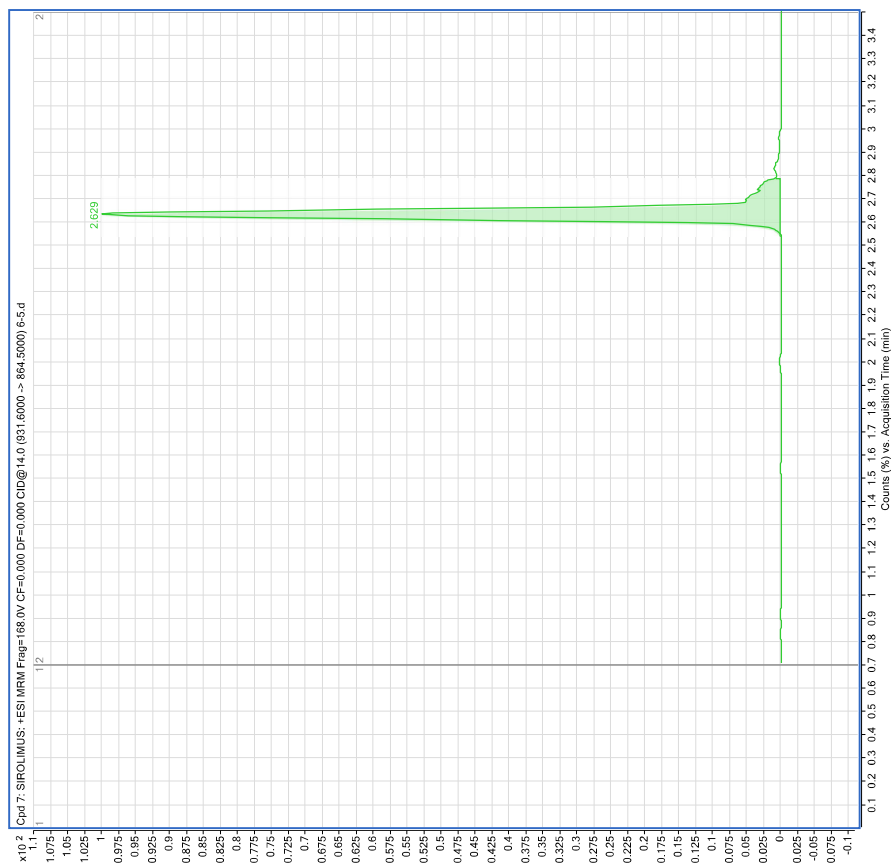


Fig. 3: Sirolimus

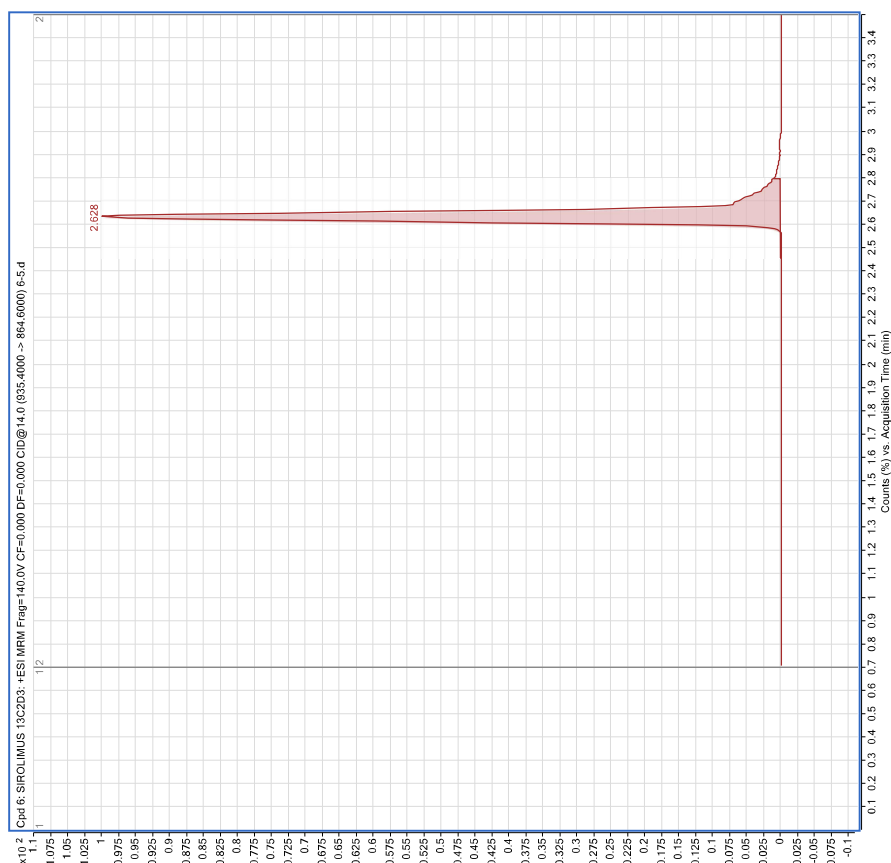


Fig. 4: Patrón interno Sirolimus

Inmunosupresores en sangre entera/plasma
(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

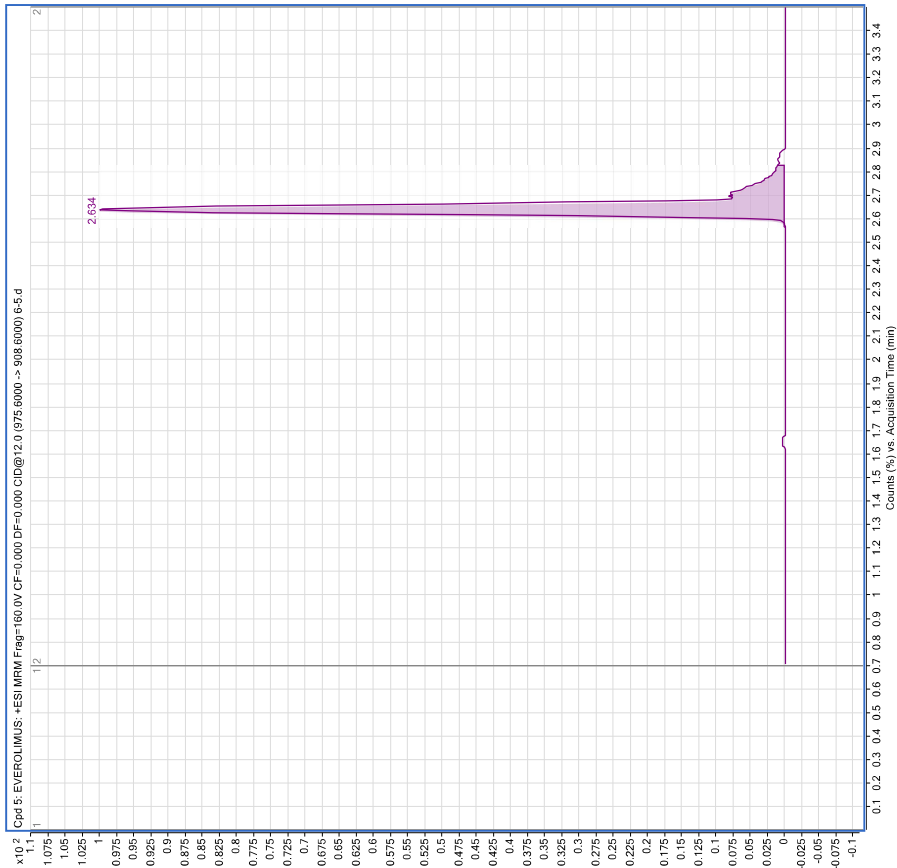


Fig. 5: Everolimus

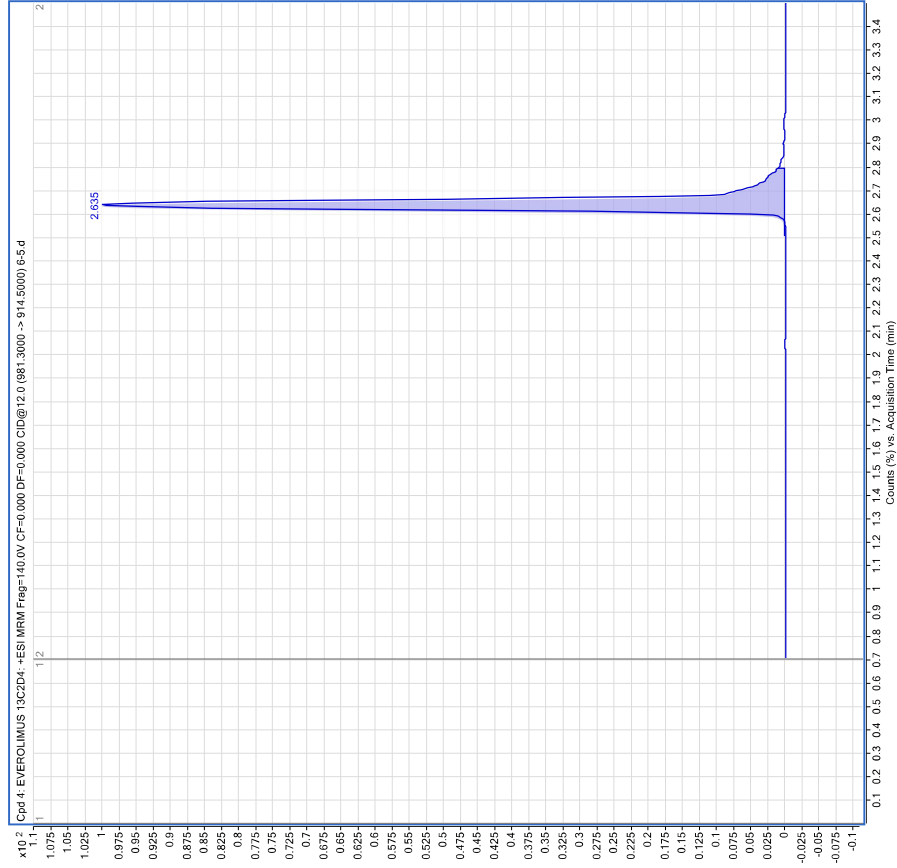


Fig. 6: Patrón interno Everolimus

Inmunosupresores en sangre entera/plasma
(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

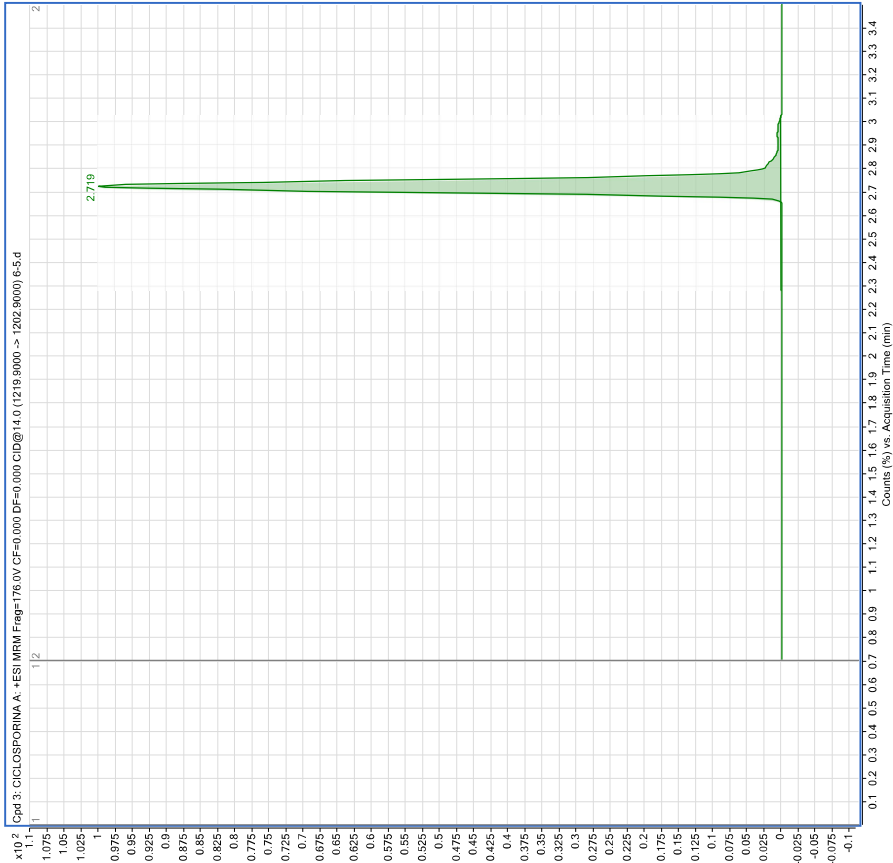


Fig. 7: Cyclosporina A

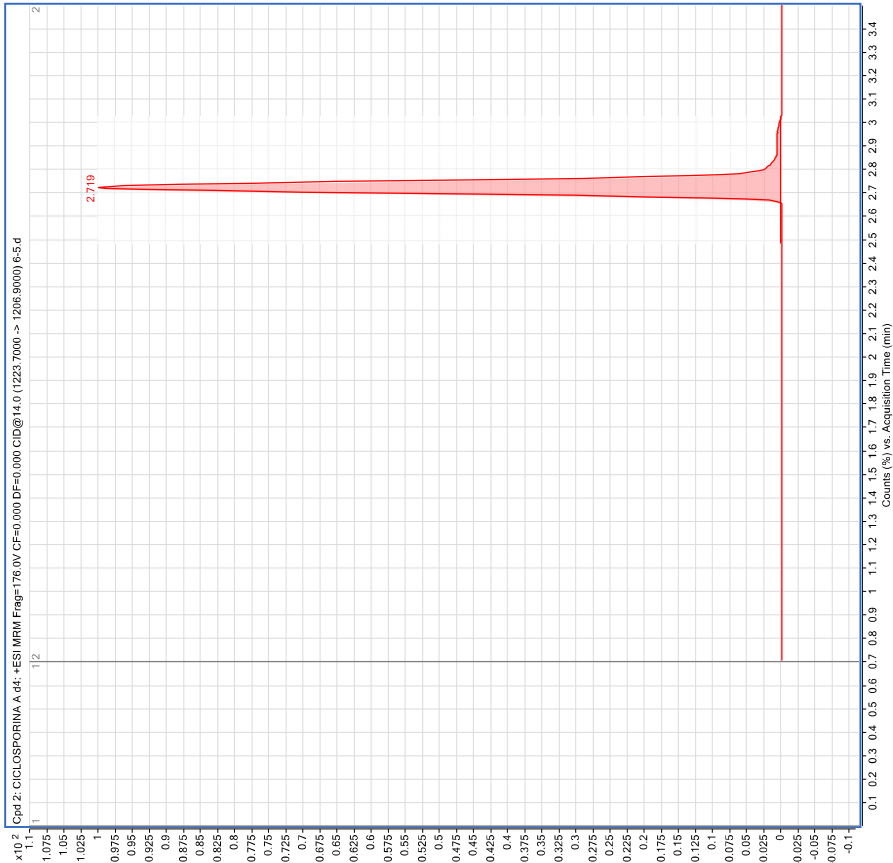


Fig. 8: Patrón interno Cyclosporina A

Inmunosupresores en sangre entera/plasma

(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

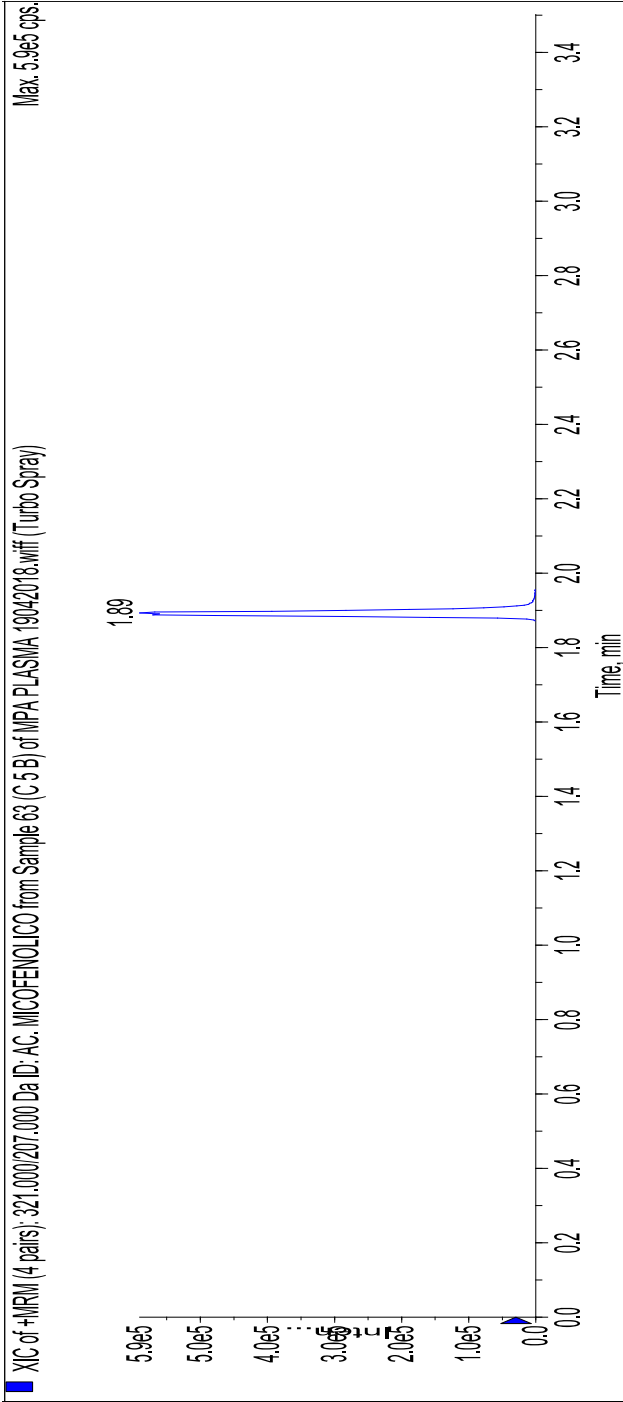


Fig. 9:	Calibrador en plasma
	R.T. 1,89 Ácido micofenólico 16 µg/ml


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT
EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Inmunosupresores en sangre entera/plasma

(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

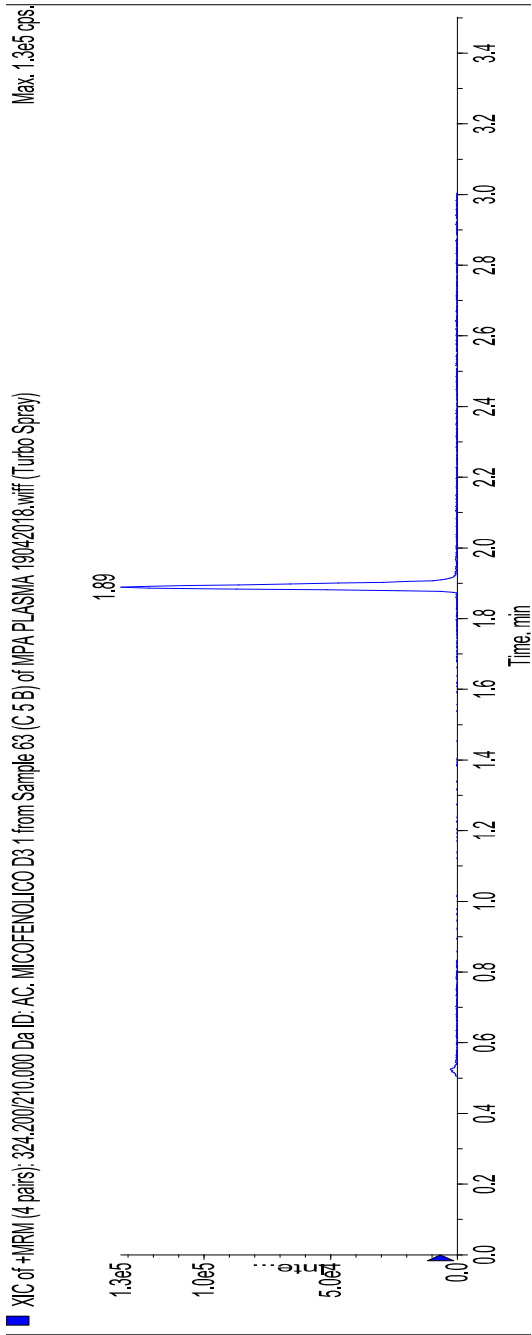
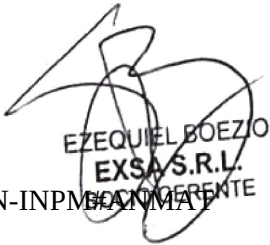


Fig. 10:	Calibrador en plasma
	R.T. 1.89 Ácido micofenólico-D3


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM-BONAIRO

Inmunosupresores en sangre entera/plasma

(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

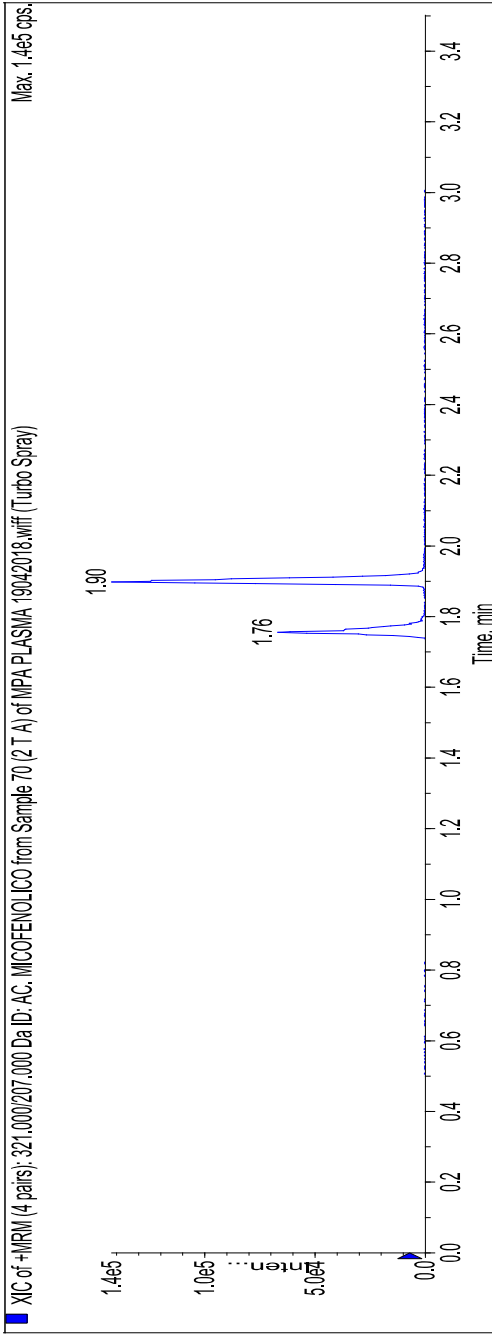


Fig. 11:	Muestra en plasma
	R.T. 1,90 Ácido micofenólico 3,35 µg/ml


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357

F-2026-91705870-APN-INPM/AN
EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

KIT DUAL DE INMUNOSUPPRESORES EN SANGRE TOTAL/PLASMA MEDIANTE LC/MS
500 PRUEBAS - Código LC75315
(Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Ciclosporina A, Ácido micofenólico)

INTRODUCCIÓN

Los fármacos inmunosupresores se utilizan para controlar reacciones alérgicas graves, enfermedades autoinmunes y enfermedades relacionadas con trasplantes. Algunos fármacos tienen un efecto generalizado sobre el sistema inmunitario, mientras que otros actúan sobre un objetivo específico. Los principales fármacos inmunosupresores utilizados son la ciclosporina A, Tacrolimus, Sirolimus y Everolimus.

Ciclosporina A tiene una respuesta activa que influye en la inmunidad individual. Al igual que otros, este inmunosupresor es un producto natural de ciertos hongos y es el principal agente terapéutico utilizado para detener el rechazo de un trasplante alogénico. Su función principal consiste en bloquear la transcripción de genes de citocinas en los linfocitos T.

Tacrolimus (también conocido como FK-506) es un fármaco inmunosupresor que se utiliza especialmente en trasplantes de órganos para reducir la actividad del sistema inmunitario del paciente y, en consecuencia, el riesgo de rechazo. Presenta características similares a las de la ciclosporina, pero es mucho más potente a la misma dosis. Al igual que la ciclosporina, tiene un amplio espectro de interacciones negativas, incluyendo una con el pomelo que aumenta la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo.

También se utiliza en preparados tópicos para el tratamiento de la dermatitis grave.

Sirolimus y everolimus están ganando cada vez más apoyo en el manejo del trasplante renal, ya que representan una estrategia ideal para reducir el uso de inhibidores de la calcineurina en pacientes con bajo riesgo inmunológico.

Ácido micofenólico (Mofetil o MPA) es un potente inmunosupresor que inhibe reversiblemente la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa tipo 2, implicada en la síntesis de guanosina. Dado que su mecanismo de acción difiere del de la ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus, puede prescribirse conjuntamente con otros fármacos.

El **MPA** se metaboliza mediante glucuronidación para formar un metabolito inactivo (MPA-glucurónido) y también un metabolito menor (MPA-acil-glucurónido).

Estos fármacos parecen estar asociados a un menor riesgo de hipertensión e intolerancia a la glucosa. Si bien presentan una menor nefrotoxicidad que los inhibidores de la calcineurina, podrían potenciar la toxicidad renal de la ciclosporina y, por lo tanto, requieren un control constante de la función renal. Debe evitarse el uso de sirolimus y everolimus en el periodo perioperatorio, ya que su administración puede retrasar significativamente la cicatrización de las heridas.

La relación riesgo/beneficio presupuestario de la terapia continua con estos fármacos en pacientes que desarrollan una hiperlipidemia refractaria debe reevaluarse cuidadosamente.

Es fundamental realizar un seguimiento terapéutico de estos medicamentos debido al riesgo de efectos tóxicos como anemia, leucopenia y trombocitopenia.


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

 EUREKA S.R.L. LAB DIVISION
Via M. D'Antona 28
60033 Chiaravalle (AN) - Italy
Tel. +39 071 7450790
eureka-support@sentinel.it
www.eurekakit.com



CE

Este producto cumple todos los requisitos de la Directiva 98/79/CE sobre dispositivos médicos de diagnóstico in vitro (IVD). La declaración de conformidad está disponible a petición.

N° 004	Kits duales de inmunosupresores en sangre total/plasma por LC/MS - 500 pruebas	11/2025
--------	--	---------

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

Principio del Método :

Este método determina los inmunosupresores en sangre total/plasma después de una desproteinización simple y lectura en LC-MS.

Recuperación : 89 – 102 %

Sensibilidad (LLOD) :

Tacrolímus	0,01 ng/ml
Sirolímus	0,01 ng/ml
Everolímus	0,01 ng/ml
Ciclosporina A	0,01 ng/ml
Miopofénico A.	0,01 µg/ml

Linealidad:

Tacrolímus	0,05 – 100 ng/ml
Sirolímus	0,05 – 100 ng/ml
Everolímus	0,05 – 100 ng/ml
Ciclosporina A	0,05 – 1.500 ng/ml
Miopofénico A.	0,05 – 80 µg/ml

Concentración mínima analizable (LLOQ) :

Tacrolímus	0,05 ng/ml
Sirolímus	0,05 ng/ml
Everolímus	0,05 ng/ml
Ciclosporina A	0,05 ng/ml
Micofenólico Ac.	0,05 µg/ml

Exactitud intra-serie (error relativo %) Tacrolimus: Cm

	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
4,2%	5,1%

Exactitud inter-serie (error relativo %) Tacrolimus: Cm

	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
8,6%	9,9%

Reproducibilidad intra-serie (error relativo %) Tacrolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
1,6%	4,6%	4,4%

Reproducibilidad inter-serie (coeficiente de variación %) Tacrolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
16,9%	7,1%	3,7%

Precisión intra serie (error relativo %) Sirolimus:

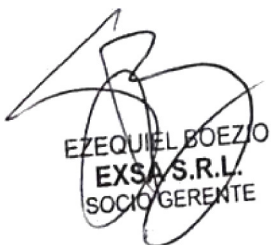
Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
5,3%	11,3%

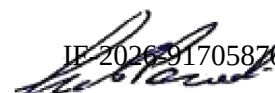
Precisión inter serie (error relativo %) Sirolimus:

Cm	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
7,2%	7,1%

Reproducibilidad intra serie (error relativo %) Sirolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
9,7%	8,1%	1,9%


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE


IP 202691705870-APN-INPM#ANMAT
LILIANA E. PARODI
FARMACÉUTICA
MAT. 9357

Reproducibilidad interserie (coeficiente de variación %) Sirolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
8,4%	7,0%	5,6%

Precisión intra-serie (error relativo %) Everolimus: Cm

	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
6,6%	6,0%

Precisión interserie (error relativo %) Everolimus: Cm

	Cs
2,5 ng/ml	12,5 ng/ml
8,2%	6,8%

Reproducibilidad intra-serie (error relativo %) Everolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
11,7%	4,0%	2,1%

Reproducibilidad interserie (coeficiente de variación %) Everolimus:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	1,25 ng/ml	25 ng/ml
8,5%	6,6%	3,5%

Precisión intra serie (error relativo %) Ciclosporina A:

Cm	Cs
60 ng/ml	300 ng/ml
3,4%	10,1%

Precisión inter serie (error relativo %) Ciclosporina A:

Cm	Cs
60 ng/ml	300 ng/ml
12,0%	13,9%

Reproducibilidad intra serie (error relativo %) Ciclosporina A:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	25 ng/ml	500 ng/ml
9,9%	3,7%	2,2%

Reproducibilidad inter serie (coeficiente de variación %) Ciclosporina A:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ng/ml	25 ng/ml	500 ng/ml
15,8%	7,3%	2,9%

Precisión intra serie (error relativo %) Ácido micofenólico:

Cm	Cs
2 µg/ml	8 µg/ml
8,7%	2,2%

Precisión inter serie (error relativo %) Ácido micofenólico:

Cm	Cs
2 µg/ml	8 µg/ml
11,0%	4,2%

Reproductibilidad intra serie (error relativo %) Ácido micofenólico:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 µg/ml	4 µg/ml	16 µg/ml
10,8%	4,9%	1,8%

Reproducibilidad entre series (coeficiente de variación %) Ácido micofenólico:

C LLOQ	Cm	Cs
0,05 ug/ml	4 ug/ml	16 ug/ml
11,5%	5,1%	5,1%

Coeficiente de correlación R2 + DS:

Tacrolimus 0,9951 + 0,0026
 Sirolimus 0,9939 + 0,0026
 Everolimus 0,9964 + 0,0005
 Ciclosporina A 0,9941 + 0,0060
 Ác. micofenólico 0,9954 + 0,0026

Rango terapéutico:

Tacrolimus 1 - 50 ng/ml
 Sirolimus 1 - 50 ng/ml
 Everolimus 1 - 50 ng/ml
 Ciclosporina A 10 - 2000 ng/ml
 Ác. micofenólico 2 - 10 ug/ml

Componentes del kit:

Todos los reactivos son estables durante 3 años a 2 - 8 °C, excepto el reactivo B y B1, que deben almacenarse a -20 °C.

Reactivo A - Sol. de desproteinización, 1 x 150 ml

Reactivo B - Estándar interno, 1 x 2000 µl

Estable 6 meses a -20 °C

Reactivo B1 - Sol. de patrón interno. Para ácido micofenólico, 1 x 500 µl

Estable 6 meses a -20 °C

Reactivo C - Solución de lisis, 1 x 55 ml

Reactivo D - Solución de dilución, 1 x 250 ml

Calibrador en sangre total - Nivel 0, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre total - Nivel 1, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre total - Nivel 2, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre total - Nivel 3, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre total - Nivel 4, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre total - Nivel 5, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en sangre total - Nivel 6, 6 x 1 ml

Código LC75016 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma - Nivel 0, 6 x 1 ml

Código LC75316 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma - Nivel 1, 6 x 1 ml

Código LC75316 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma - Nivel 2, 6 x 1 ml

Código LC75316 (envasado por separado - ver ficha técnica)

Calibrador en plasma - Nivel 3, 6 x 1 ml

Código LC75316 (empaquetado separadamente - ver hoja de datos)

Calibrador en plasma - Nivel 4, 6 x 1 ml

Código LC75316 (empaquetado separadamente - ver hoja de datos)

Calibrador en plasma - Nivel 5, 6 x 1 ml

Código LC75316 (empaquetado separadamente - ver hoja de datos)

Calibrador en plasma - Nivel 6, 6 x 1 ml

Código LC75316 (empaquetado separadamente - ver hoja de datos)

Reactivo M1 - Fase móvil M1, 5 x 500 ml

Reactivo M2 - Fase móvil M2, 5 x 500 ml

IE 2026-91705870-APN-INPM#ANMAT
 EZEQUIEL BOLDI
 EXSA S.R.L.
 SOCIO GERENTE
 LILIANA E. PARODI
 FARMACEUTICA
 MAT. 9357

Equipo instrumental mínimo requerido:

Instrumento LC-MS de triple cuadrupolo (modo MRM) Válvula desvío de 6 vías Interfaz ESI (+)
Bomba binaria Ordenador operacional

Procedimiento de recolección de sangre total:

Tubo de ensayo con anticoagulante EDTA
Conservación estable 4 semanas a 2 - 8 °C o 4 meses a - 20 °C.

Para el análisis de la Mycophenolic Ac.: tome 3 ml de sangre venosa en un tubo sin gel para suero y con heparina como anticoagulante para plasma. Centrifugue a 4000 rpm durante 5 minutos. Separe la albúmina y guárdela a - 20 °C. estable 4 semanas.


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAJ. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO:

PASO 1 : Preparación de la muestra

Dispensar 100 µl del Reactivo B – Estándares internos en un tubo de 10 ml, 400 µl de Metanol y 500 µl de Agua grado HPLC.

Agitar en vórtex durante 5 s.

Nota: se requieren 20 µl del estándar de muestra diluida; luego preparar un volumen adecuado de solución.

PASO 2 : Dispensar en viales eppendorf:

	Calibrador	Muestra	Control
Calibrador	50 µl		
Muestra		50 µl	
Control			50 µl
Estándar interno (diluido como en PASO 1)	20 µl	20 µl	20 µl
Agitar en vórtex durante 10 s.			
Reactivo C – Solución de lisis	100 µl	100 µl	100 µl
Agitar en vórtex durante 10 s.			
Reactivo A – Solución de desproteínización	300 µl	300 µl	300 µl

Agitar en vórtex durante 20 s.

PASO 3 : Centrifugar a 14.000 rpm durante 10 minutos

PASO 4 : Tomar el sobrenadante y colocarlo en un vial de vidrio

INYECCIÓN :

- Inyectar 2-10 µl de solución en el sistema de LC


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO para ácido micofenólico:

PASO 1 : Preparación de la muestra

Dispense 100 µl de reactivo B1 - Estándares internos para ácido micofenólico en un tubo de 10 ml, 400 µl de metanol y 500 µl de agua de grado HPLC.

Vortex durante 5 segundos.

Nota: se requieren 20 µl de estándar de muestra diluida, luego prepare un volumen adecuado de solución.

PASO 2 : Dispensar en viales de eppendorf:

	Calibrador	Muestra	Control
Calibrador	50 µl		
Muestra		50 µl	
Control			50 µl
Estándar interno para micofenólico Ácido (diluido como en el PASO 1)	20 µl	20 µl	20 µl
<u>Vortex durante 10 segundos.</u>			
Reactivo C - Solución lisante	100 µl	100 µl	100 µl
<u>Vortex durante 10 segundos.</u>			
Reactivo A - Solución desproteinizante	300 µl	300 µl	300 µl

Vortex durante 20 segundos.

PASO 3 : Centrífuga a 14.000 rpm durante 10 minutos

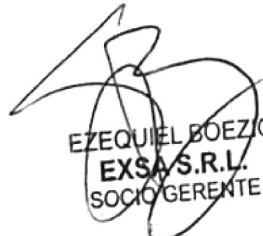
PASO 4 : Toma el sobrenadante y colócalo en un vial de vidrio de volumen reducido, diluye 20 µl de sobrenadante en 480 µl de Reactivo D - Solución de dilución

Notas: en este paso, la muestra es estable 48 h a 2-8°C

INYECCIÓN :

- Inyectar 2 µl de la solución en el sistema LC


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAJ. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

IMUNOSUPRESORES KIT DUAL EN SANGRE Entera/PLASMA POR LC/MS - 500 PRUEBAS - Advertencias

CONDICIÓN DE LA COLUMNA

Instale una nueva columna analítica RRHD Eclipse Plus C18 (2,1 mm x 50 mm – 1,8 µm) termostatzada a 60 °C después de la válvula. Desconecte el detector y haga fluir una solución de H₂O : Fase móvil M2 (5 : 95 v/v) a un caudal de 500 µl/min. No reciclar las soluciones de lavado. Condense la columna con una solución de Fase móvil M1 : Fase móvil M2 (5 : 95 v/v) con caudal de 500 µl/min, con la válvula en posición B, durante 10 minutos. Luego, con la válvula en la posición A, haga fluir 100% de la Fase móvil M1 durante 5 minutos. Luego, realice 4 inyecciones de la fase móvil antes de la sesión analítica.

No es posible realizar análisis en la fase de reciclaje.

Si la temperatura ambiente es >20 °C guarde la Fase Móvil a 2-8 °C entre una sesión analítica y otra.

LIMPIEZA DE LA COLUMNA

Desconecte el detector. Haga fluir una solución de H₂O : Fase móvil M2 (5 : 95 v/v) a un caudal de 500 µl/min durante 15 minutos. Descargue. Guarde la columna en la misma solución.

COLUMNA DE ENRIQUECIMIENTO

Monodimensional

Guardia de Columna de Enriquecimiento TF25403012101 Hypersil GOLD PFP 10 x 2.1 mm, 3 µm
TF84200 Porta caídas 2 mm

Bidimensional

Columna de enriquecimiento Ultra PFPP 10 x 4.0 mm (SPE EN-LÍNEA/Modalidad Bidimensional)
ZRE25021 Porta de guardia de 10 mm Trident Guard System

Instale la columna de enriquecimiento antes de la válvula y condicione como columna analítica.

LIMPIEZA DE AGUJA DEL AUTOSAMPLER

Lave la jeringa y la aguja, antes de cada sesión analítica, con metanol.

PARÁMETROS CONFIGURADOS EN TRIPLE CUADRÚPOLO AGILENT 6460

Parámetros ESI 6460

Temperatura de gas 250 °C
Caudal de gas 5 L/min
Nebulizador 60 psi Quemador de
gas envolvente 300 °C Caudal
de gas envolvente 12 L/min
Capilar 4000 V

PARÁMETROS CONFIGURADOS EN TRIPLE CUADRÚPOLO SCIEX 4500

Parámetros ESI + 4500

Gas de cortina (CUR): 25
Gas de colisión (CAD): 10
Tensión de ionización Spry: (IS): 5500 V
Temperatura (TEM): 550 °C
Gas de fuente de iones 1 (GS1): 60
Gas de fuente de iones 2 (GS2): 60

Fragmentaciones (optimizado por TRIPLE CUADRUPOLE AGILENT 6460)

Analito	Q1	Q3	COLISIÓN ENERGÍA
Tacrolimus	821,5	768,5	20
Sirolimus	931,6	864,5	14
Everolimus	975,6	908,6	12
Ciclosporina A	1.219,9	1.202,9	14
Ácido micofenólico	321,0	207,0	29
2H4 Ciclosporina A	1.223,7	1.206,9	14
13C2 2H4 Everolimus	981,3	914,5	14
13C2H2 Tacrolimus	824	771	20
13C2H3 Sirolimus	935,4	864,6	14
Ácido micofenólico-D3	324,2	210,0	29

CONJUNTO DE FLUJO

GRADIENTE			
Tiempo (min)	% M1 (BOMBA A)	% M2 (BOMBA B)	Flujo (µl/min)
0.00	100	0	500
0.50	100	0	500
VÁLVULA DE CAMBIO			
0.51	100	0	600
1.50	5	95	600
3.00	5	95	600
VÁLVULA DE INTERCAMBIO			
3.01	100	0	500
3.50	100	0	500


LILIANA E. PARODI
 FARMACEUTICA
 MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
 SOCIO GERENTE

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

REACTIVO B - SOLUCIÓN ESTÁNDAR INTERNA:

Solución B con: 13C2H2 Tacrolimus, 13C2 2H4 Everolimus, 13C2H3 Sirolimus, 2H4 Cyclosporine A. Almacenar a, -20 °C.	
Solución B1 con: Mycophenolic Acid-D3. Almacenar a -20 °C.	
Inmunosupresores:	Estándar interno para calibración:
TACROLIMUS	13C2H2 Tacrolimus
EVEROLIMUS	13C2 2H4 Everolimus
Sirolimus	13C2H3 Sirolimus
CICLOSPORINA A	2H4 Ciclosporina A
Ácido micofenólico	Mycophenolic Acid-D3

ACCESORIOS Y CONSUMIBLES

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	ENVASADO
LC75016	Calibrador en sangre total para inmunosupresores	7 x 2 x 1 ml
LC75019	Control en sangre total para inmunosupresores - Niveles 1, 2 y 3 3 x 5 x 1 ml	
LC75316	Calibrador en plasma para ácido micofenólico	7 x 2 x 1 ml
LC75319	Control en plasma para ácido micofenólico - Niveles 1, 2 y 3	3 x 5 x 1 ml
SK75310	Kit de inicio para inmunosupresores	1 pc
Para sistemas UHPLC		
Z959757902	Columna Analítica RRHD Eclipse Plus C18 (50 x 2,1 mm - 1,8 µm)	1 pc
Para sistemas HPLC		
TF17126032130	ACCUCORE C 18 (30 x 2,1 mm, 2,6 µm) Columna Analítica	1 ud
Monodimensional		
TF25403012101	Prefiltradores Hypersil GOLD PFP Guard (10 x 2,1 mm, 3 µm)	1 ud
TF84200	Soporte de extracción de 2 mm	1 ud
Bidimensional		
ZRE917950210	Ultra PFPP 10 x 4,0 mm (SPE EN-LÍNEA/Modalidad Bidimensional)	1 x 3 uds
ZRE25021	Soporte para Guard de 10 mm Trident Guard System	1 ud
Z51843550	Viales de vidrio transparente con volumen reducido de 1,5 ml a 15 µl	1 x 100 uds
Z51820717	Tapas para viales de vidrio transparentes con volumen reducido de 1,5 ml a 15 µl	1 x 100 uds

Inmunosupresores en sangre total/plasma
(Cromatogramas/espectro de referencia por LC-MS)

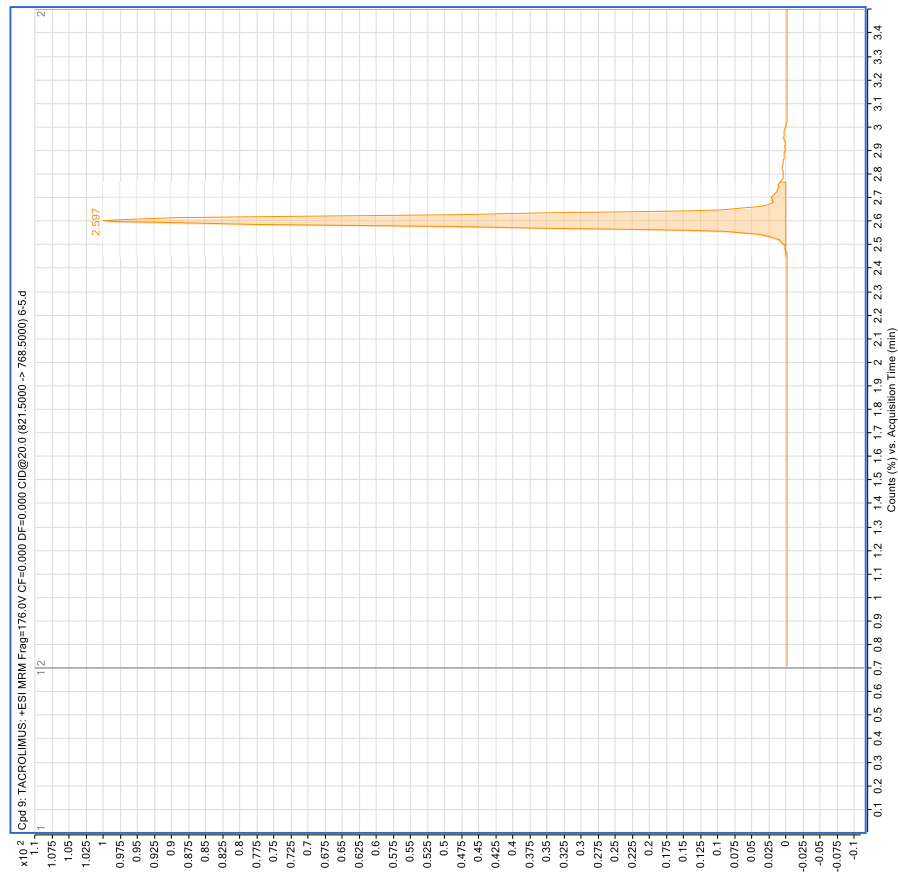


Fig. 1: Tacrolimus

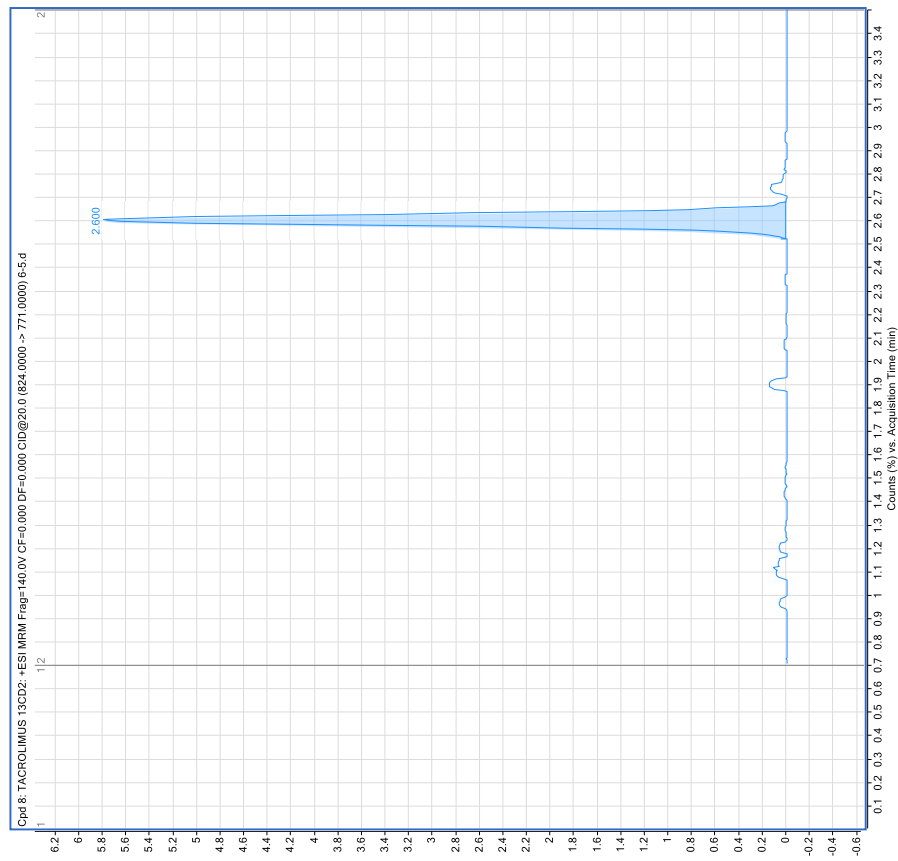


Fig. 2: Estándar interno Tacrolim

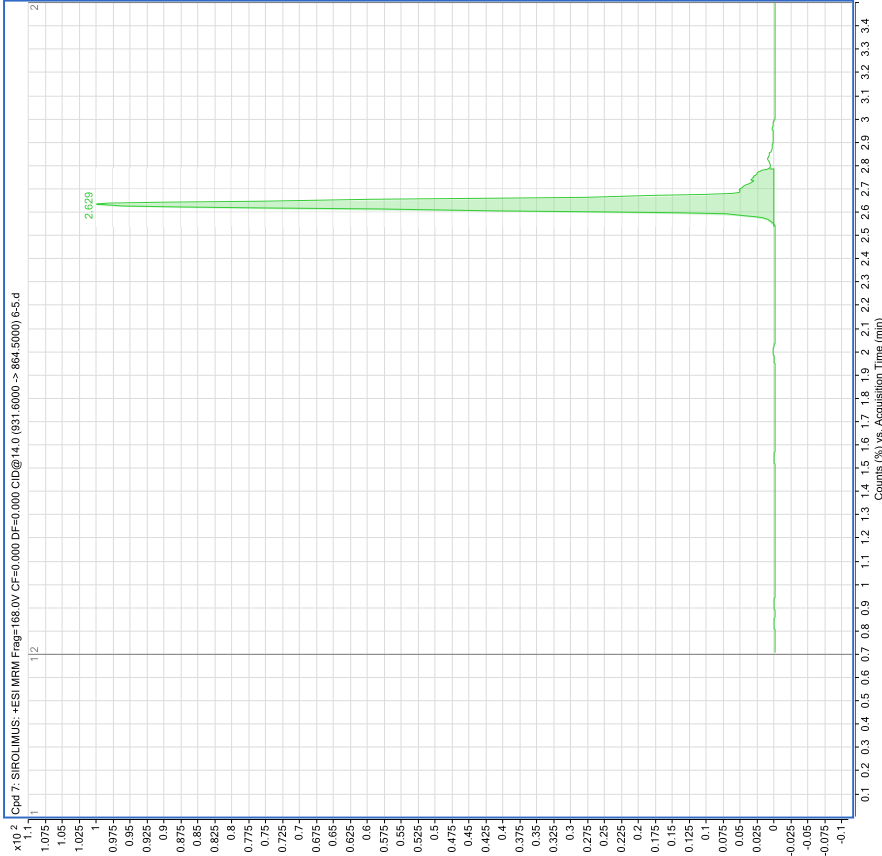
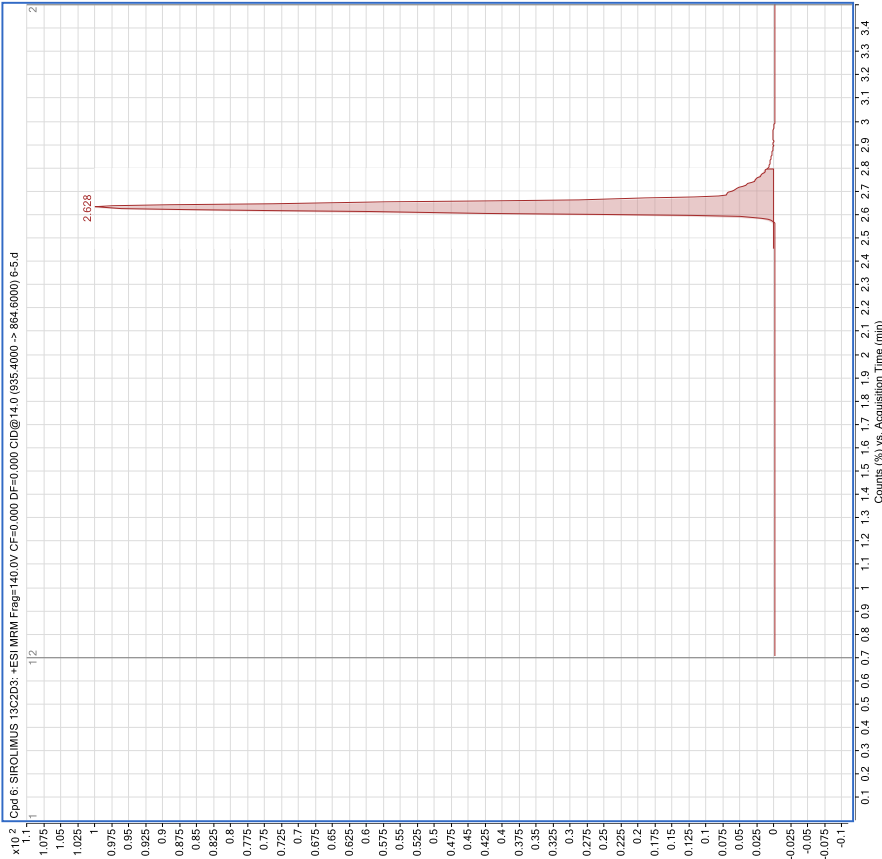


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 8357



EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Inmunosupresores en sangre total/plasma
(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)




LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 8357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Inmunosupresores en sangre total/plasma
(Chromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

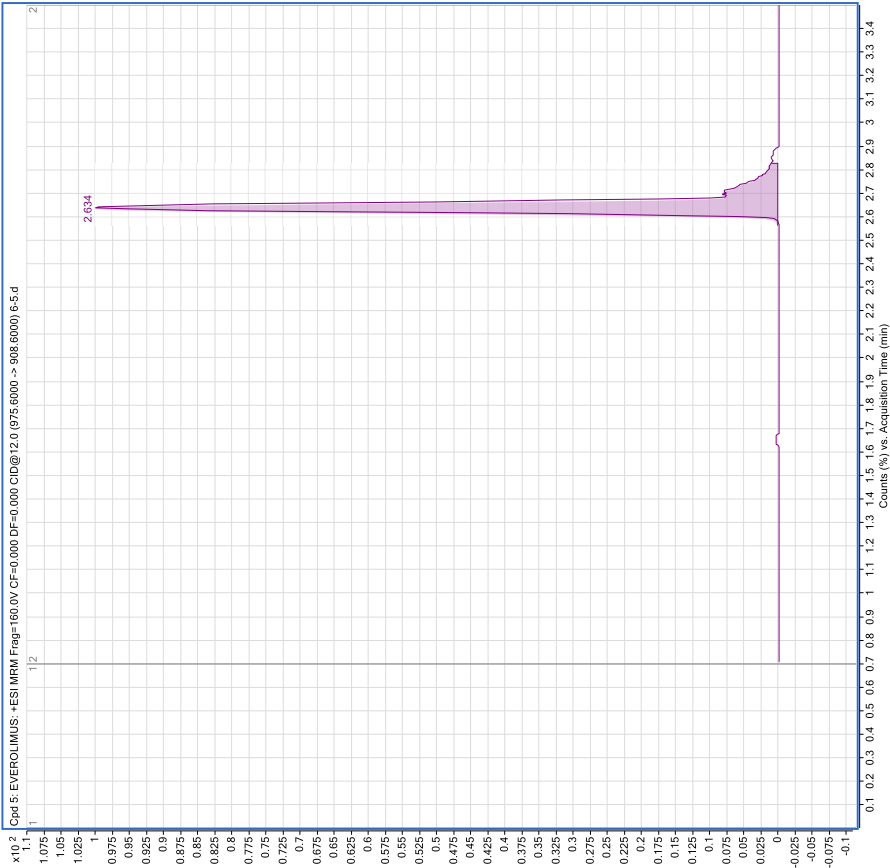


Fig. 5: Everolimus

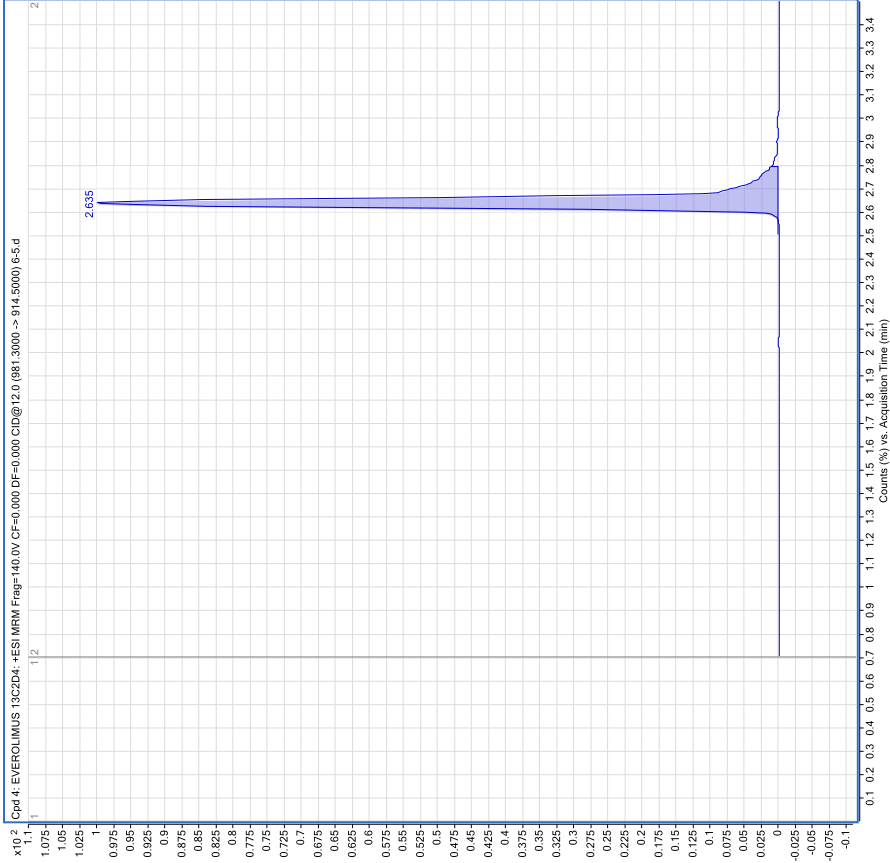
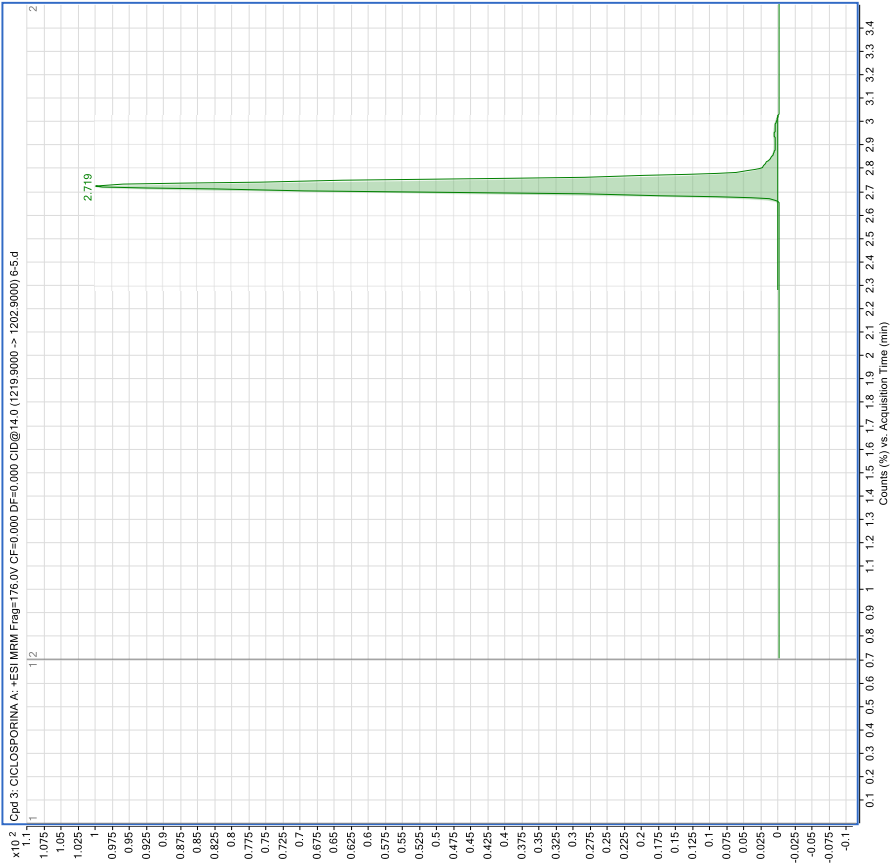
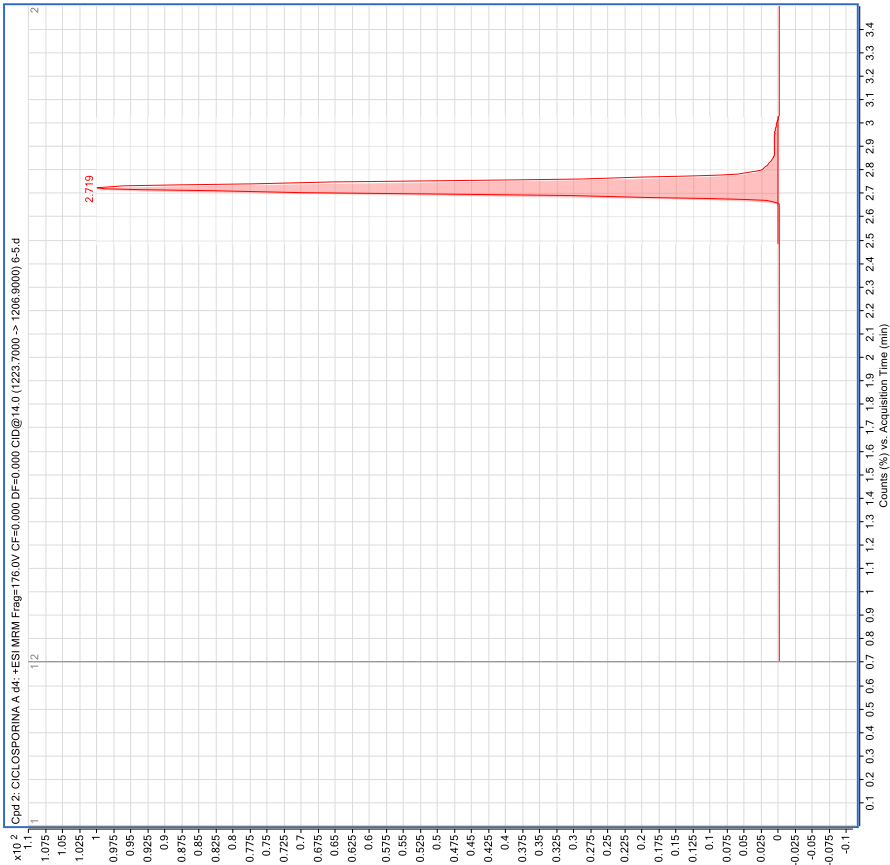


Fig. 6: Estándar interno Everolimus

Liliana E. Parodi
LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 8357

Ezequiel Boezio
EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Inmunosupresores en sangre total/plasma
(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)




LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 8357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

Inten.
5.0e4

Inmunosupresores en sangre total/plasma

(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

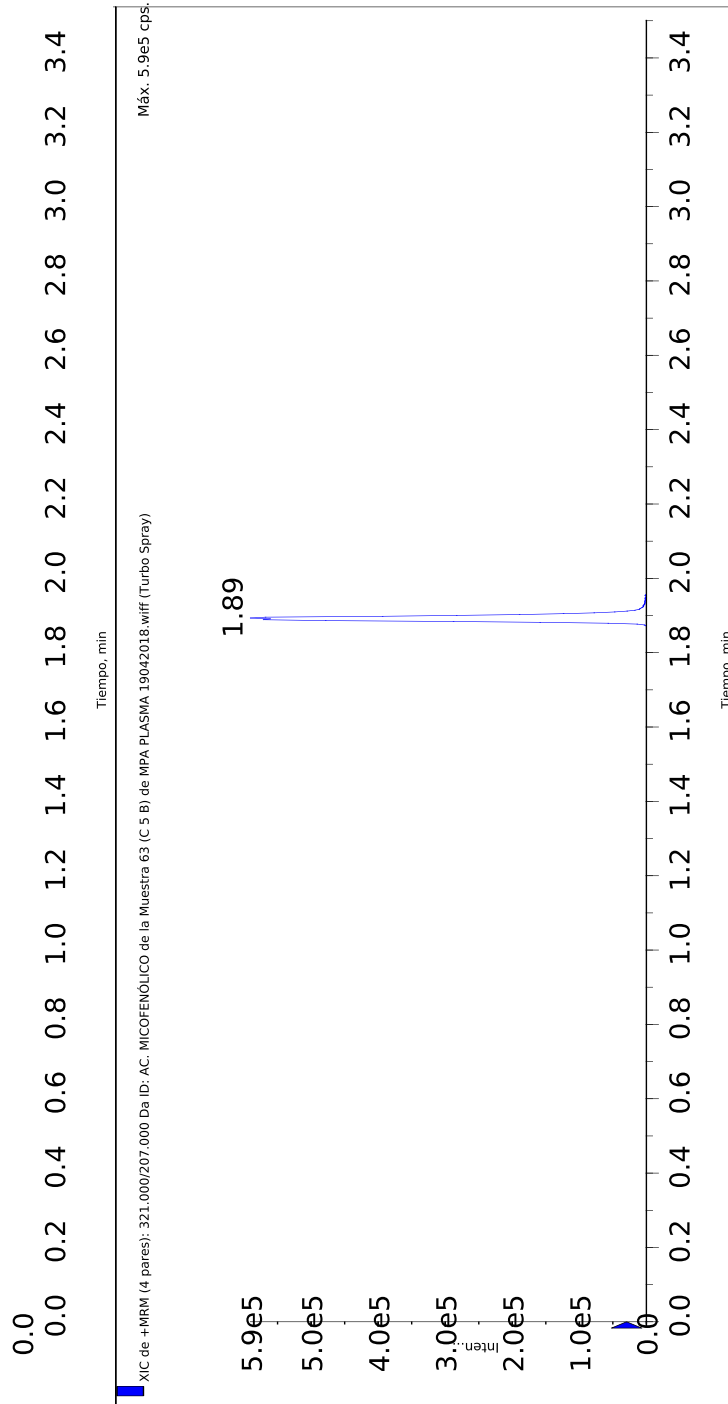


Fig. 9 : Calibrador en plasma
R.T. 1.89 Ácido micofenólico 16 µg/ml


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 8357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

2.0e6
1.5e6
1.0e6
5.0e5



R.T. 1.89 Ácido micofenólico-D3

1.89

Máx. 5.9e5 cps.

n	Inten
1	~5.8e5
2	~5.0e5
3	~4.1e5
4	~3.2e5
5	~2.4e5
6	~1.8e5
7	~1.4e5
8	~1.1e5
9	~0.9e5
10	~0.7e5

0.0 0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6 1.8 2.0 2.2 2.4 2.6 2.8 3.0 3.2 3.4

17 Tiempo, min

EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

1.3e5
1.0e5

1.90

Inmunosupresores en sangre completa/plasma
(Cromatogramas de referencia/espectro por LC-MS)

5.0e4

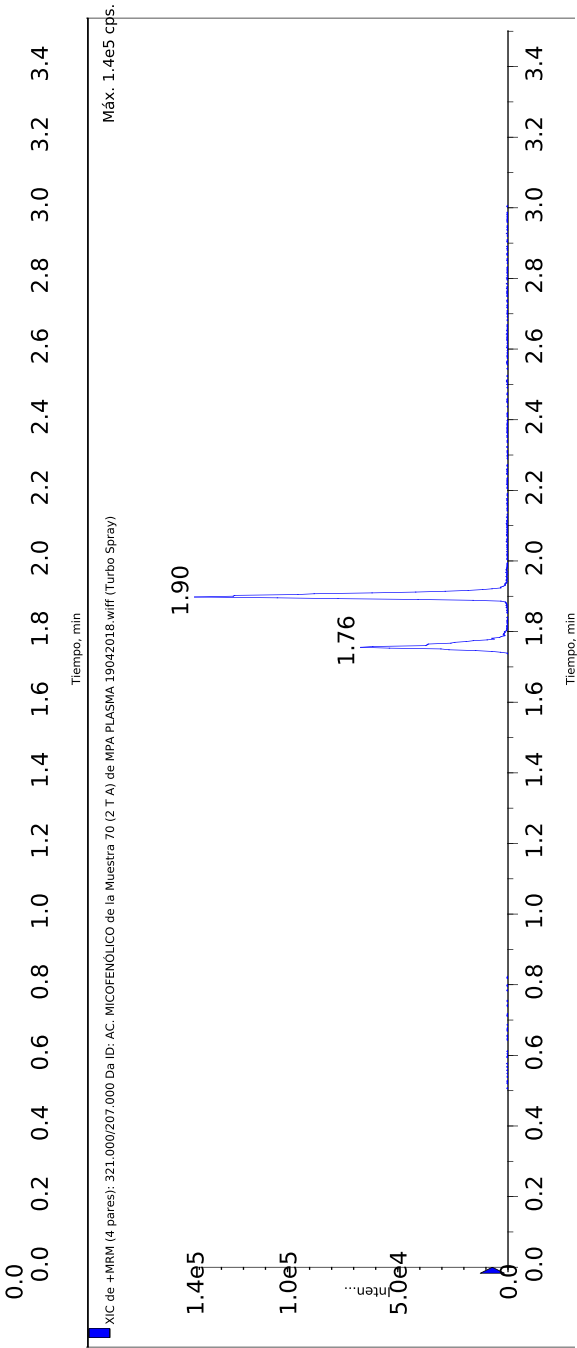


Fig. 11 : Muestra en plasma

	R.T. 1.90 Ácido micofenólico 3,35 µg/ml
--	---


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 8957


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIO GERENTE

ROTULOS EXTERNOS

DEUTERATED INTERNAL STANDARD
MIX SOLUTION in WHOLE BLOOD
LC75130

REF

LOT 001  2022-03  2022-09

 1x400µL   -15 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790

DEUTERATED INTERNAL STANDARD
SOLUTION in PLASMA
LC75230

REF

LOT 001  2022-03  2022-09

 1x400µL   -15 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

IMMUNOSUPPRESSANTS
IN WHOLE BLOOD/PLASMA
by LC/MS - REAGENT B
LC75310B

REF

LOT 004  2022-11  2025-11

 100   +8 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

IMMUNOSUPPRESSANTS
IN WHOLE BLOOD/PLASMA
by LC/MS - REAGENT B1
LC75310B1

REF

LOT 004  2022-11  2025-11

 100   +8 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

IMMUNOSUPPRESSANTS
IN WHOLE BLOOD/PLASMA
by LC/MS
LC75315

REF

LOT 001  2021-04  2024-04

 500   +2 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

IMMUNOSUPPRESSANTS in
WHOLE BLOOD/PLASMA
by LC/MS - MOBILE PHASE M2
LC75321

REF

LOT 005  2023-10  2026-10

 4x500ml   +2 °C  



 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

**CALIBRATOR in WHOLE BLOOD
for IMMUNOSUPPRESSANTS
LC75016**

REF

LOT 032  2022-12  2025-12

 7x2x1ml   -15 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

**CONTROL in WHOLE BLOOD
for IMMUNOSUPPRESSANTS
LEVELS 1, 2 and 3
LC75019**

REF

LOT 026  2022-12  2025-12

 3x5x1ml   -15 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

**CALIBRATOR IN PLASMA
FOR MYCOPHENOLIC ACID
LC75316**

REF

LOT 004  2022-10  2025-10

 7x2x1ml   -15 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

**CONTROL IN PLASMA
FOR MYCOPHENOLIC ACID
LEVELS 1, 2 and 3
LC75319**

REF

LOT 004  2022-10  2025-10

 3x5x1ml   -15 °C  

 Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

**IMMUNOSUPPRESSANTS in
WHOLE BLOOD/PLASMA
by LC/MS - MOBILE PHASE M1
LC75311**

REF

LOT 005  2023-10  2026-10

 4x500ml   +2 °C  

  Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579

**STARTER KIT for IMMUNOSUPPRESSANTS
in WHOLE BLOOD/PLASMA by LC/MS
SK75310**

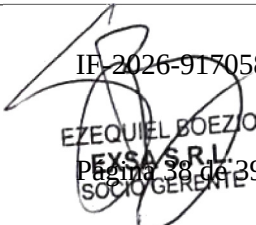
REF

LOT 008  2022-06  2022-12

 10x1ml   -15 °C  

    Eureka S.r.l. - Lab Division
Via Enrico Fermi, 25 60033
Chiaravalle (AN) - Italy
Tel +39 071 7450790
Fax +39 071 7496579


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357

IF 2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

EZEQUIEL BOEZIO
EUREKA S.R.L.
PESCARA 30/05/23
SOCIO GERENTE

ROTULOS INTERNOS

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit

REAGENT A LC75310

Deproteinization Solution (35 ml)

H370-411 P264-273-307-311-321-391

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit

REAGENT C LC75310

Lysing Solution (11 ml)

H225-319-411 P210-733-273-280-370-378-391

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit

REAGENT B LC75310

Internal Standard Solution (400 µl)

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit

REAGENT B1 LC75310

Internal Standard for Micophenolyc Acid (100 µl)

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit

REAGENT D LC75310

Diluting Solution (50 ml)

H225-370-EU H071 P210-233-280-308-311-370-378

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit in whole blood/plasma by LC/MS

REAGENT M 1 LC75310

MOBILE PHASE READY TO USE (500 ml)

H370 P264-307-311-321

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

Immunosuppressants Dual kit in whole blood/plasma by LC/MS

REAGENT M 2

MOBILE PHASE READY TO USE (500 ml)

H370 P264-307-311-321

LOT 004 2022-11 2025-11

IVD CE

+15°C

+25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

REF LC75016 CE IVD

Calibrator in whole blood
for Immunosuppressants (1 ml)

LEVEL 0-6

LOT 031 2022-12 2025-12

-15°C

-25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

REF LC75019 CE IVD

Control in whole blood
for Immunosuppressants (1 ml)

LEVEL 1

LOT 026 2022-12 2025-12

-15°C

-25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

REF LC75019 CE IVD

Control in whole blood
for Immunosuppressants (1 ml)

LEVEL 2

LOT 026 2022-12 2025-12

-15°C

-25°C

1

EUREKA LAB DIVISION

REF LC75019 CE IVD

Control in whole blood
for Immunosuppressants (1 ml)

LEVEL 3

LOT 026 2022-12 2025-12

-15°C

-25°C

1

ROTULADO IMPORTADOR

Producto: EUREKA - Kit DUAL de reactivos para la determinación de inmunosupresores en sangre entera/plasma por LC/MS

Fabricante: Eureka srl - Lab Division, Via Enrico Ferini, 25 / Via M. D'Antona, 28 - 60033 Chiaravalle (AN), Italia.

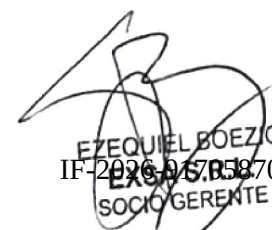
Importador: EXSA S.R.L.; Bernardo Ader N° 3620, Villa Adelina, Vicente López, Provincia de Buenos Aires.

D.T.: Farmacéutica Liliana Parodi, MN 9357

No utilizar si el producto se encuentra dañado o abierto.

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - Autorizado por la ANMAT PM 1489-66


LILIANA E. PARODI
FARMACEUTICA
MAT. 9357


EZEQUIEL BOEZIO
EXSA S.R.L.
SOCIÓ GERENTE
IF-2026-016785870-APN-INPM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2026-91705870-APN-INPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Septiembre de 2026

Referencia: Rótulo y manual de instrucciones 64470

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.09.21 10:16:27 -03:00

Lorena Terrizzano
Director Nacional
Instituto Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.09.21 10:16:28 -03:00