

# Control de Calidad en serología de Hemotransmisibles

## Una Necesidad que debe ser Uniforme



Lima, Perú

VI Congreso del Grupo Cooperativo Iberoamericano de  
Medicina Transfusional  
06 al 11 de Junio de 2009



# Calidad en Banco de Sangre

## ■ Definición CALIDAD:

*“Un proceso de mejoramiento continuo, en donde todas las áreas de la empresa participan activamente en el desarrollo de productos y servicios, que satisfagan las necesidades del cliente, logrando con ello mayor productividad”*

Reactivo

Manipulación

Control Organismo  
Reguladores

Control Interno

Control Externo

Equipo

Control Industrial



# Calidad en el Reactivo

- **Confiables**
  - Sensibilidad
  - Especificidad
  - Reproducibilidad
  - Estabilidad
  - Fácil manejo
- **Validados internamente**
- **Servicio post-venta:**
  - Consistencia lote a lote
  - Consistencia en el suministro
  - Resolución de problemas
  - Apoyo bibliográfico



# Calidad en la Manipulación

- Formación
- Continuidad
- Consistencia de resultados
- Carga de trabajo
  - Sistemas manuales
  - Sistemas automáticos
- Informe
  - Lote
  - Fecha ensayo, incidencias
  - Usuario, firma



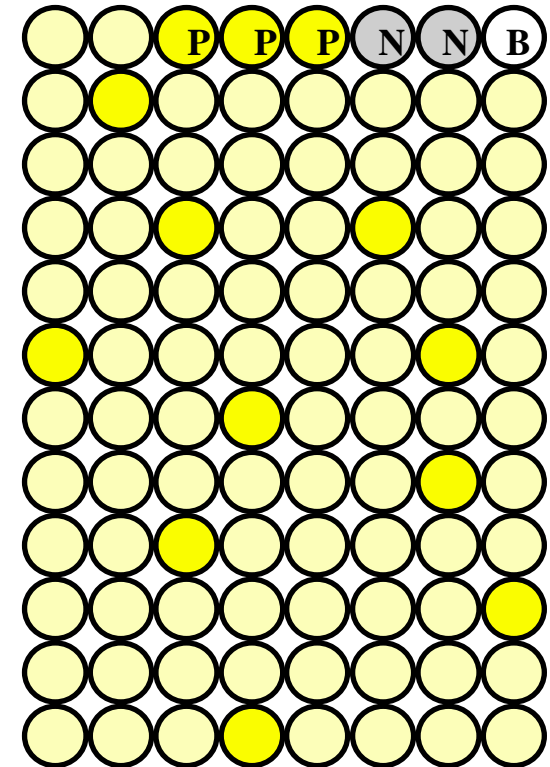
# Calidad en los Equipos

- Registro de equipos
  - pipetas
  - lector
  - lavador
  - incubador
  - Nevera / Congeladores
- Estado de uso
  - fecha calibración
  - fecha próxima calibración



# Control de Calidad Interno

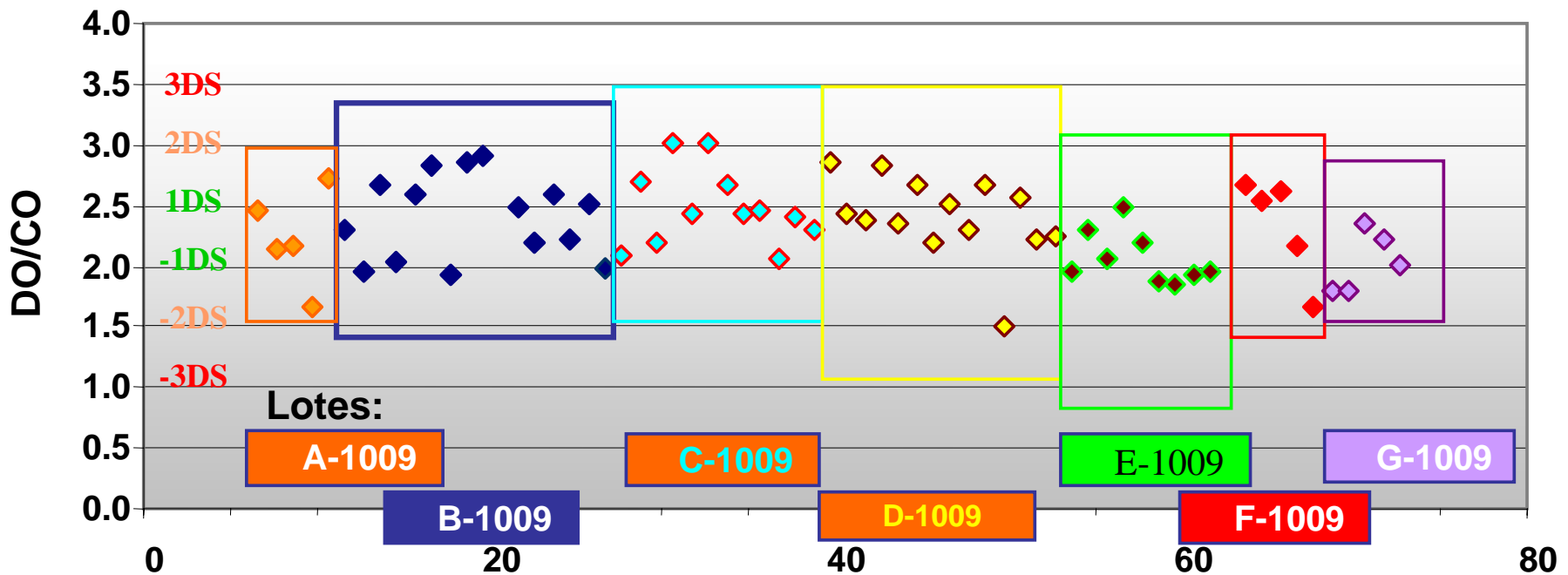
- Validación controles kit
  - Ecuaciones control de calidad
- Control interno diario: Go-stop
  - Positivo débil
    - Comercial: Multicontrol
    - “casero”
  - Negativo
  - OD/COV: 2-4
  - Levey- Jennings





# Control de Calidad Interno (2)

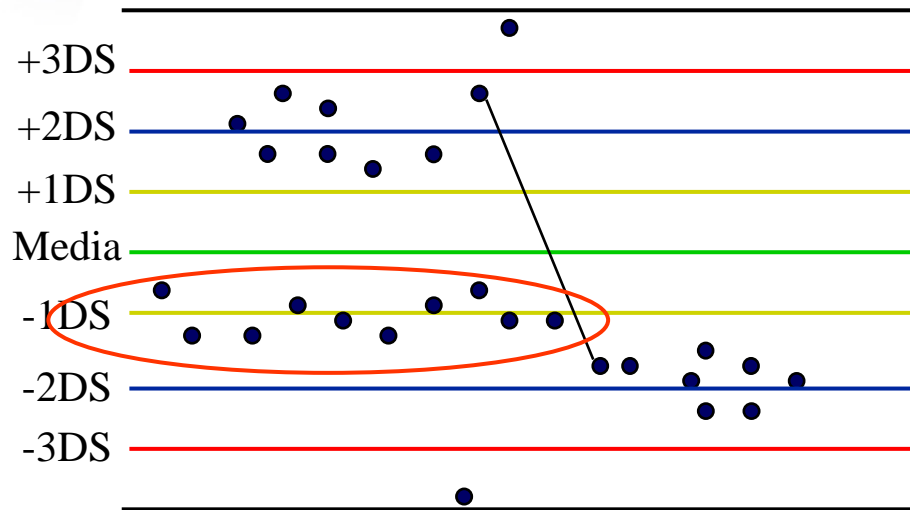
## Control interno





# Interpretación CCI

## Reglas de Westgard



**Alerta  $1_{2S}$**

**Alerta  $2_{2S}$**

**Alerta  $4_1S$**

**Mandatoria  $1_{3S}$**

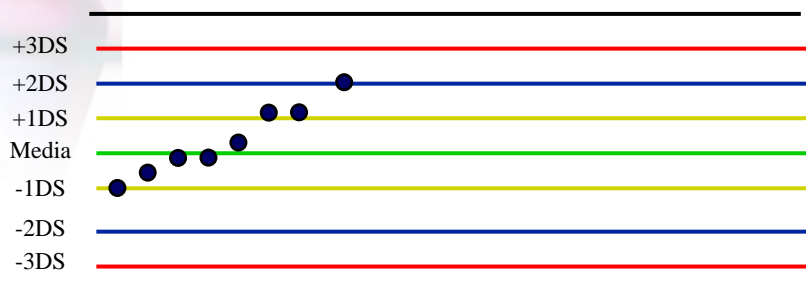
**Mandatoria  $R_{4S}$**

**Mandatoria  $10X$**

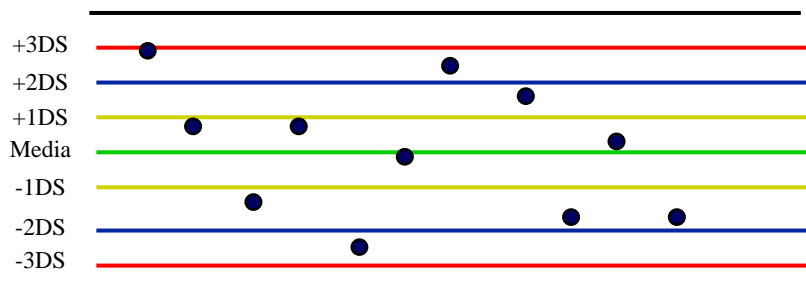




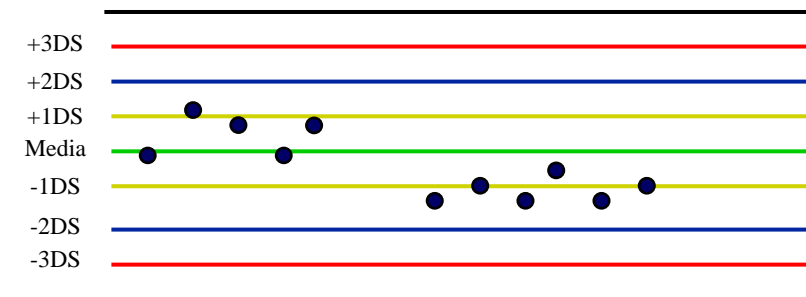
# Interpretación CCI (2)



**Tendencia**



**Dispersión**



**Cambios**



# Control de Calidad Externo

- Programa de Control Calidad externo
  - PANEL CONTROLES DE QUALIDADE
  - Multiparamétrico
    - HIV
    - HCV
    - HBsAg
    - Chagas
    - Syphilis
    - HTLV
    - anti-HBc



# Control de Calidad en banco de sangre

- Sistema de calidad ISO 9001
  - Manual de calidad
  - Registro
  - Trazabilidad
  - Seroteca histórica / muestras pacientes
  - Auditorias internas-externas



# Calidad en el Fabricante- Biokit



## Aseguramiento de la Calidad:

- Investigación y desarrollo
- Producción
- Control de calidad
- Organismo notificado
- Comercialización
- Satisfacción del cliente



## Normativas

# Normativas Aplicables

- UNE-EN ISO 9001:2008. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos
- UNE-EN ISO 13485:2004. Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios
- CAN/CSA-ISO 13485:2003. Aplicable en Canadá siguiendo los requerimientos de “Current Canadian Medical Devices Regulations”
- Quality System Regulation 21 CFR Part 280. Medical Devices: Current Good Manufacturing Practices (cGMP)
- Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*.
- MHLW Ministerial Ordinance N°169, 2004 on Standards for manufacturing, Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents (Japón)





# Directiva 98/79/CE

## ■ Productos Anexo II lista A

- Reactivos para la detección, confirmación y cuantificación en muestras humanas de marcadores de infección por HIV (1 y 2) HTLV I/II, HBV, HCV, HDV.

## ■ Productos Anexo II lista B

- CMV, Rubella, Chlamydia, Toxoplasmosis



# Directiva 2002/364/EC (03-02-09)

## Especificaciones para productos IVD

Table 1

“Screening” assays: anti-HIV 1 and 2, anti-HTLV I and II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc

		Anti-HIV-1/2	Anti-HTLV-I/II	Anti-HCV	HBsAg	Anti-HBc
Diagnostic sensitivity	Positive specimens	400 HIV-1 100 HIV-2 including 40 non-B-subtypes, all available HIV/1 subtypes should be represented by at least 3 samples per subtype	300 HTLV-I 100 HTLV-II	400 (positive samples) Including samples from different stages of infection and reflecting different antibody patterns. Genotype 1-4: > 20 samples per genotype (including non-a sub-types of genotype 4); 5: > 5 samples; 6: if available	400 Including subtype-consideration	400 Including evaluation of other HBV-markers
	Seroconversion panels	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	To be defined when available	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	20 panels 10 further panels (at Notified Body or manufacturer)	To be defined when available
Analytical sensitivity	Standards				0,130 IU/ml (Second International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC code: 00/588)	
Specificity	Unselected donors (including first-time donors)	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
	Hospitalised patients	200	200	200	200	200
	Potentially cross-reacting blood-specimens (RF+, related viruses, pregnant women, etc.)	100	100	100	100	100



# Productos Anexo IIA

## ■ Organismos notificados:

UL: Underwriters Laboratories (UK)

LNE/G-MED: Laboratoire national de  
Métrologie et d'essais

- Notificación de los resultados de cada lote de producción.
- Disposición de los lotes elaborados para posterior confirmación por el centro designado por el organismo notificado.
- Expedición de un certificado de aprobación por parte del Organismo notificado.





# Productos Banco de Sangre

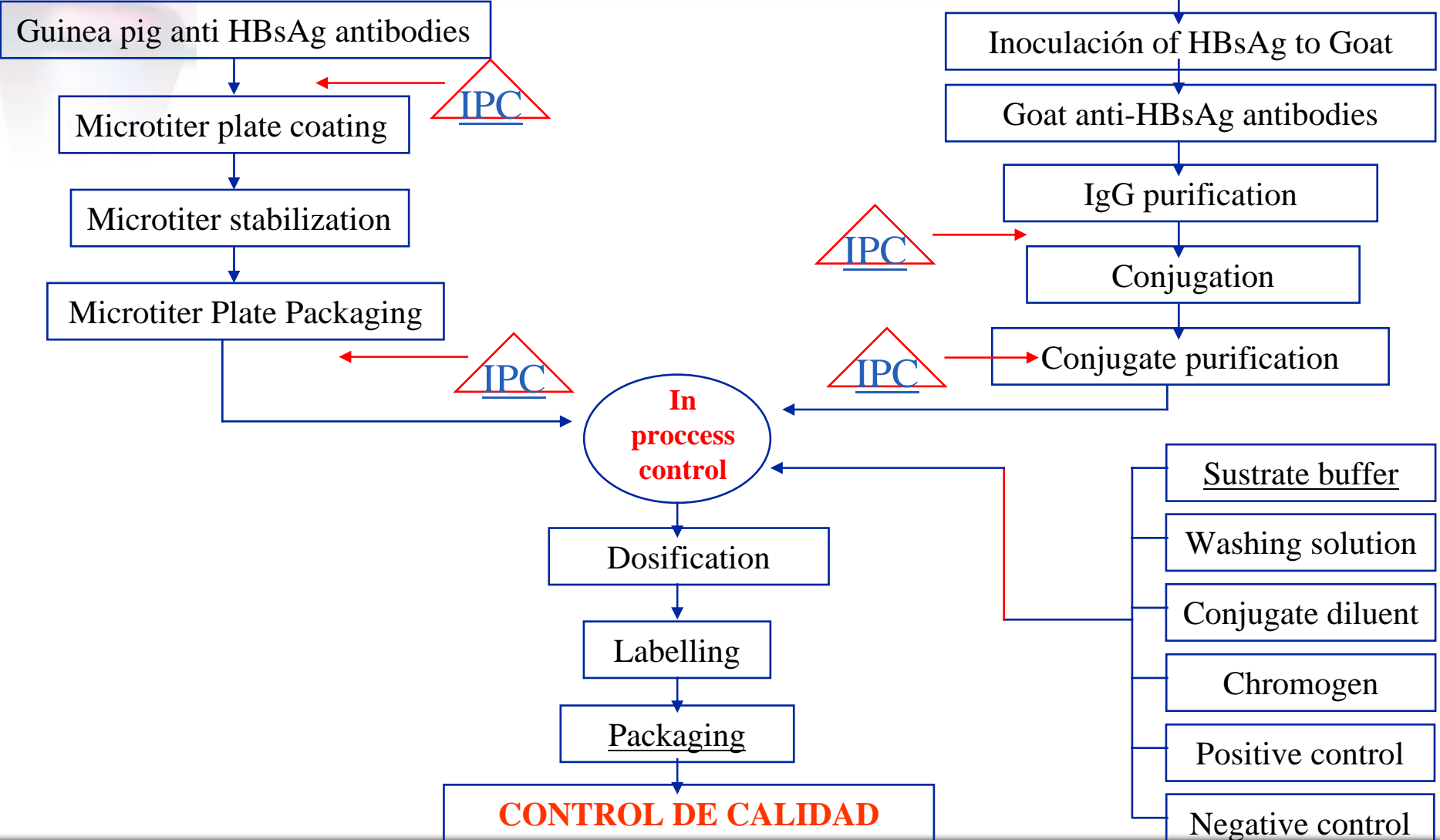
- bioelisa HIV 1+2 (rec)
- bioelisa HIV Ag/Ab
- bioelisa HTLV I+II 4.0
- bioelisa HBsAg colour
- bioelisa HBsAg 3.0 *New*
- bioelisa HCV 4.0 *Improved*
- bioelisa Syphilis 3.0
- bioelisa Chagas *Improved*
- bioelisa anti-HBc
- bioelisa HTLV I+II 5.0 *New*



# Producción bioelisa HBsAg

## Ejemplo

### HBsAg purification





# IPC

- Materias primas



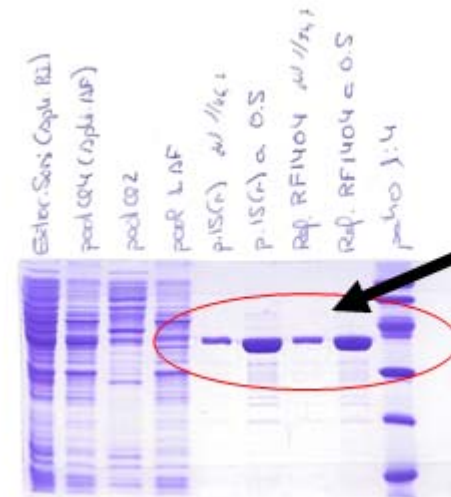
Antígenos



anticuerpos



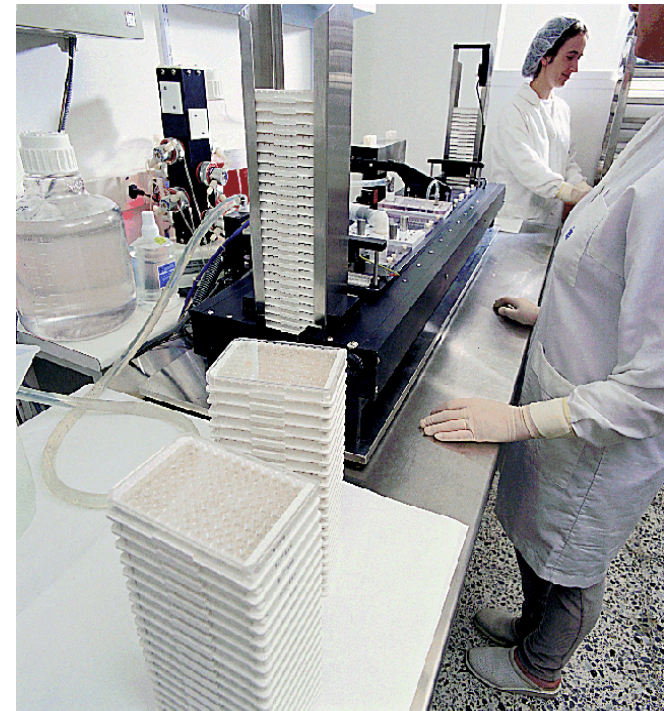
# Purificación



# Producción de placas



Dispensación Ag/Ac soluble



- Reproducibilidad
- 3000 → 1 cada 200
- 5000 → 1 cada 250





# Preparación de reactivos

- Controles
- conjugado
- Diluyentes
- Tampones





# Envasado



envialado  
reactivos

etiquetado  
encajado



# Control Físico-químico de soluciones

- Diluyente de muestra
- Diluyente de conjugado
- TTGT / TTGB
- Tampón de lavado
- Sustrato
- TMB
- Solución de parada





# Control de Calidad

## Funciones

- Control funcional
- Control embalaje
- Control físico-químico
- Certificado de análisis
- Kits testigo
- Estabilidad a tiempo real
- Estabilidad del producto en el mercado
- Investigación de reclamaciones



# Control embalaje Packaging control



biokit

## Propuesta de Embalaje

PROPUESTA DE PACKAGING (DRC-02)

FECHA: 02/03/2005  
REALIZADA POR: J Bergada  
COPIA A: P Fernández, G Navarro, Control de Calidad, M. Bada, J. Creus, F.X. Sales

PRODUCTO: **bioelisa HBsAg colour** CÓDIGO: 3000-1130

CLIENTE/VERSIÓN: V.U. PROVEEDOR: --- Nº DE TESTS/ml: 96 REVISIÓN: 09

Código	Componente	Nº Viales y Código (9002)	Descripción Vial / Frasco	Tapón / Placa Color y Código (9003)	Etiqueta Color y Código (9004)	Volum. Teórico (ml)	Nº de gotas	Volum. Real (ml)	Material	Dist. Est.
3000-1677	Microplaca en bolsa impresa	1	---	---	---	---	---	---	---	---
3000-2410	Conjugado concentrado 51x	1	3447	Starsted 0.6	Negro 3443	Azul 18.5x47 (9560)	0.40	---	0.46	Si Si
3000-2507	DI Conj. Des. V116 ml sile	1	---	---	---	Azul 18.5x47 (9560)	---	---	---	---
3000-2521	Control Positivo Des. V117 ml sile	1	---	---	---	Rajo 18.5x47 (9569)	---	---	---	---
3000-2522	Control Negativo Des. V116 ml sile	1	---	---	---	Grn 18.5x47 (9560)	---	---	---	---
3000-2727	Sol. Lavado 10x Desaf. V150ml c/etiq. CE	2	---	---	---	---	---	---	---	---
3000-2738	Tamp. Sust. Desaf. v14ml c/etiq. CE	1	---	---	---	---	---	---	---	---
3000-2754	TMB/DMSO Color Desaf. v15ml c/etiq. CE	1	---	---	---	---	---	---	---	---
3000-2740	Sol. Parada Desaf. V112ml c/etiq. CE	1	---	---	---	---	---	---	---	---

CAJA (código): 3800-0036 ETIQUETA CAJA (cód): 3800-2979 (medidas): 95 x 195 mm  
FOLLETO: 3800-1875 BANDEJA (código): 3800-1648 CONTENIDO (nº viales): 9  
OCTAVILLA simbólos CE: 3800-3014  
OCTAVILLA componentes: 3800-3399

NORMAS DE SEGURIDAD: --- OTROS COMPONENTES: Bolsa con 6 cubiertas 3800-1881 Bolsa Mngrp 120x180 3800-3338 APROBADA POR: ---

## Control de volúmenes

BIOKIT S.A. EDICIÓN 7 FECHA: 23-03-04 Página 38 de 48  
P-141 Registro del control físico-químico y funcional. Sección ELISA

CONTROL DE ACABADOS BIOELISA: *Prop. 02 00* CODIGO: *3000-1130* LOTE: *4-2102* CADUCIDAD: *2007-03-03*

COMPONENTE	LOTES PRODUCCIÓN	FECHA PRODUCCIÓN	CAUCIONADO	CONTROL QUIMICO	IF/VALES	VOLUMEN TEORICO	VOLUMEN MEDIDO	COMENT.
MICROPLACA	SR8504 / Syn3.0-D-11	2004-11-17	2005-09-12	---	1	---	---	---
CONJUGADO 51x	SR8504	2004-12-13	2005-11-13	OK	1	0.40	0.42	Cap. Fuente
CONTROL (+) ALTO (pre-afiliado)	SR8504	2004-12-13	2005-12-13	OK	1	2	2.1	Volumen inferior
CONTROL (+) BAJO (pre-afiliado)	SR8504	2004-12-13	2005-12-13	OK	1	2	2.10	Variante
CONTROL NEGATIVO (pre-afiliado)	SR8504	2004-12-13	2005-12-13	OK	1	2	2.2	Azul
ELUENTE CONJUGADO PHENOL/ALCOHOL	MR1004	2004-12-03	2005-03-03	OK	1	15	15.5	Variante
ELUENTE VIALES TAM	MR1004 / MR1004	2004-11-12	2005-03-12	OK	1	30	30	---
TAMPÓN LAVADO (PH8)	NL0004 / MR1004	2004-10-25	2005-09-25	OK	2	50	50	Ninguno
TAMPÓN SUBSTRATO	MR0004 / MR0004	2004-07-07	2005-01-07	OK	1	14	14	Ninguno
CONJUGADO (TMB)	MR0004 / MR1004	2004-11-08	2005-06-08	OK	1	1.5	1.5	Rajo
SOLUCIÓN PARADA	MR0004	2004-11-09	2005-11-09	C.FOK	1	12 ml	---	Ninguno

OBSERVACIONES: Ver C. Controlado en las carpetas de PAI autorizadas

Realizado por: *Raquel Viana* Firma: *Raquel Viana* Fecha: *02-03-07*

## Control etiquetado

bioelisa HBsAg colour  
1x96 TESTS REF 3000-1130

- 1 x 0.4 ml
- 1 x 16 ml
- 2 x 50 ml
- 1 x 14 ml
- 1 x 1.5 ml
- 1 x 1.7 ml
- 1 x 5.0 ml
- 1 x 12 ml

- MCPL
- CONJ 51x
- DIL CONJ
- WASH SOLN 10x
- SUBS/BUF
- SOLN TMB
- CONTROL +
- CONTROL -
- H-SOLN 1N
- BAG
- SEALS



bioelisa HBsAg colour  
MCPL REF 3000-1130  
LOT F-6003 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
CONJ 51x REF 3000-1130  
LOT F-6003 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
DIL CONJ REF 3000-1130  
LOT F-6003 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
CONTROL + REF 3000-1130  
LOT F-6003 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
1x96 TESTS REF 3000-1131

ELISA test for the detection of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in human serum or plasma / test de ELISA para la detección de hepatitis B (HBsAg) en suero o plasma humano / test de ELISA para la detección de l'antigène de l'hepatite B (HBsAg) en sérum ou plasma humain



8 436003 074489

- 5 x 1.3 ml
- 2 x 30 ml
- 3 x 100 ml
- 5 x 14 ml
- 1 x 1.5 ml
- 1 x 1.7 ml
- 1 x 5.0 ml

- MCPL
- CONJ 51x
- DIL CONJ
- WASH SOLN 10x
- SUBS/BUF
- SOLN TMB
- CONTROL +
- CONTROL -
- BAG
- SEALS



bioelisa HBsAg colour  
5x96 TESTS REF 3000-1131

ELISA test for the detection of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in human serum or plasma / test de ELISA para la detección de l'antigène de l'hepatite B (HBsAg) en suero o plasma humano / ELISA-Teste zur Bestimmung des Oberflächenantigens der Hepatitis B (HBsAg) in Humanserum oder Plasma / test d'ELISA pour la détection de l'antigène de l'hepatite B (HBsAg) dans le sérum ou le plasma humain / test surface de l'hepatite B (HBsAg) en sérum ou plasma humain / ELISA per la determinazione dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) nel siero o nel plasma umano / teste de ELISA para a deteção do antigéno de superfície da hepatite B (HBsAg) em soro ou plasma humano



8 436003 074489

LOT F-8103 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
MCPL REF 3000-1131  
LOT F-8103 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
CONJ 51x REF 3000-1131  
LOT F-8103 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
DIL CONJ REF 3000-1131  
LOT F-8103 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
CONTROL + REF 3000-1131  
LOT F-8103 2004-06-26  
IVD

bioelisa HBsAg colour  
CONTROL - REF 3000-1131  
LOT F-8103 2004-06-26  
IVD

GARANTIA DE CALIDAD  
Fecha: 05.11.05  
V.F.N. *[Signature]*



# Control Funcional HBsAg

## ■ Sensibilidad:

### ■ Controles Externos:

- British Working Standard 0.2UI/ml
- Pelispy → Multicontrols de diferentes niveles (24, 28)
- Titulaciones estándar WHO (0.250, 0.125, 0.062, 0.031 UI/ml)

### ■ Controles Internos:

- Titulaciones estándar antígeno ad (0.5, 0.1, 0.050, 0.025 E/ml)
- Titulaciones estándar antígeno ay (0.5, 0.1, 0.050, 0.025 E/ml)
- Panel QC HBBR → diferentes niveles de reactividad
- Titulación del control positivo

## ■ Especificidad

### - Controles internos

- Normal Human Serum
- Suero Fetal Bovino

### - Controles externos

- 100 sueros de banco de sangre

## ■ Reproducibilidad

- 16 pocillos de una muestra positiva con una densidad óptica entre 0.600-1.400



# Especificaciones

## ■ Resultados esperados

CONTROLES DEL KIT	Rango de OD
blank	( $\leq 0,100$ )
Media del Control Positivo	1,200 - 2,200
Media del Control Negativo	$\leq 0,060$
Cut-off: CN +0,040	$\leq 0,100$

	Titulación del CP
Última dilución positiva	1/16 - 1/32
Concentración calculada	1,5 - 2,5 E/ml

HBsAg STANDARDS	Ratio OD/CO
WHO 0,125 UI/ml	$\geq 1,0$
INTERNO subtipo <b>ad</b> 0.100 E/ml	$\geq 1,0$
INTERNO subtipo <b>ay</b> 0.100 E/ml	$\geq 1,0$
WS (NIBSC) 0.200 UI/ml	$\geq 1,5$


REPRODUCIBILIDAD INTRA-PLACA	
Nº replicados	C.V.
$\geq 8$	$\leq 10\%$

MONITORIZACIÓN DE DOSIFICACIÓN EN PLACA	OD 450nm sin ref.
Conjugado diluido (color naranja)	$\geq 0,500$
Sustrato-TMB (color rosa)	$\geq 0,050$

<b>MUESTRAS POSITIVAS</b> Panel QC HBBR	<b>Sensibilidad</b> 100 %
<b>MUESTRAS NEGATIVAS</b> N $\geq 100$	<b>Falsos positivos</b> $\leq 1$

# Certificados de calidad



UL International (UK) Ltd		
Verification of manufactured batches of devices covered by Annex II, List A of Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices.		
Manufacturer	BIOKIT SA	
Product name	Bioelisa HBsAg colour (96 tests)	
Product code	3000-1130	
Batch number	B-0408	

Based on the evidence of test reports from the manufacturer and from UL International (UK) Ltd, we are satisfied that this batch conforms with the essential requirements of Directive 98/79/EC and Common Technical Specifications 2002/364/EC.

The manufacturer may place the CE mark and notified body number of UL International (UK) Ltd on the product batch number indicated above.

For and on behalf of UL International (UK) Ltd

Date: 27 February 2008

Signature:

Certification Manager



## CERTIFICATE OF ANALYSIS / CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCT / PRODUCTO: bioelisa HBsAg colour (96 tests) REF.: 3000-1130  
MANUFACTURE DATE / FECHA FABRICACIÓN: 2008-02-21 LOT / LOTE: B-0408  
QC DATE / FECHA DE CONTROL: 2008-02-22 EXP. / CAD.: 2009-03-24

	O.D. 450nm (ref.620-630nm)
BLANK / BLANCO	(0.058)
POSITIVE CONTROL / CONTROL POSITIVO	1.603
NEGATIVE CONTROL / CONTROL NEGATIVO	0.024
CUT-OFF VALUE / VALOR UMBRAL: NC + 0.040	0.064

### INTRA PLATE REPRODUCIBILITY / REPRODUCIBILIDAD INTRA PLACA:

N: 16 MEAN / MEDIA O.D.450nm: 0.941 C.V.: 3.3%

FUNCTIONAL CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / CONTROL FUNCIONAL CUMPLE ESPECIFICACIONES (X) YES / SI ( ) NO / NO

PACKAGING CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / CONTROL DE EMBALAJE CUMPLE ESPECIFICACIONES (X) YES / SI ( ) NO / NO

CHEMICAL-PHYSICAL CONTROL MEETS SPECIFICATIONS / CONTROL FÍSICO-QUÍMICO CUMPLE ESPECIFICACIONES (X) YES / SI ( ) NO / NO

Human sera used in the manufacture of this kit have been found negative for HBsAg and for antibodies to HIV-1/HIV-2 and Hepatitis C using a commercial licensed method, except those intended to be positive/ Los sueros humanos utilizados en la producción de este kit se probaron con tests comerciales aprobados y presentaron resultado negativo para HBsAg y para anticuerpos frente a HIV-1/HIV-2 y hepatitis C, excepto cuando deban ser necesariamente positivos.

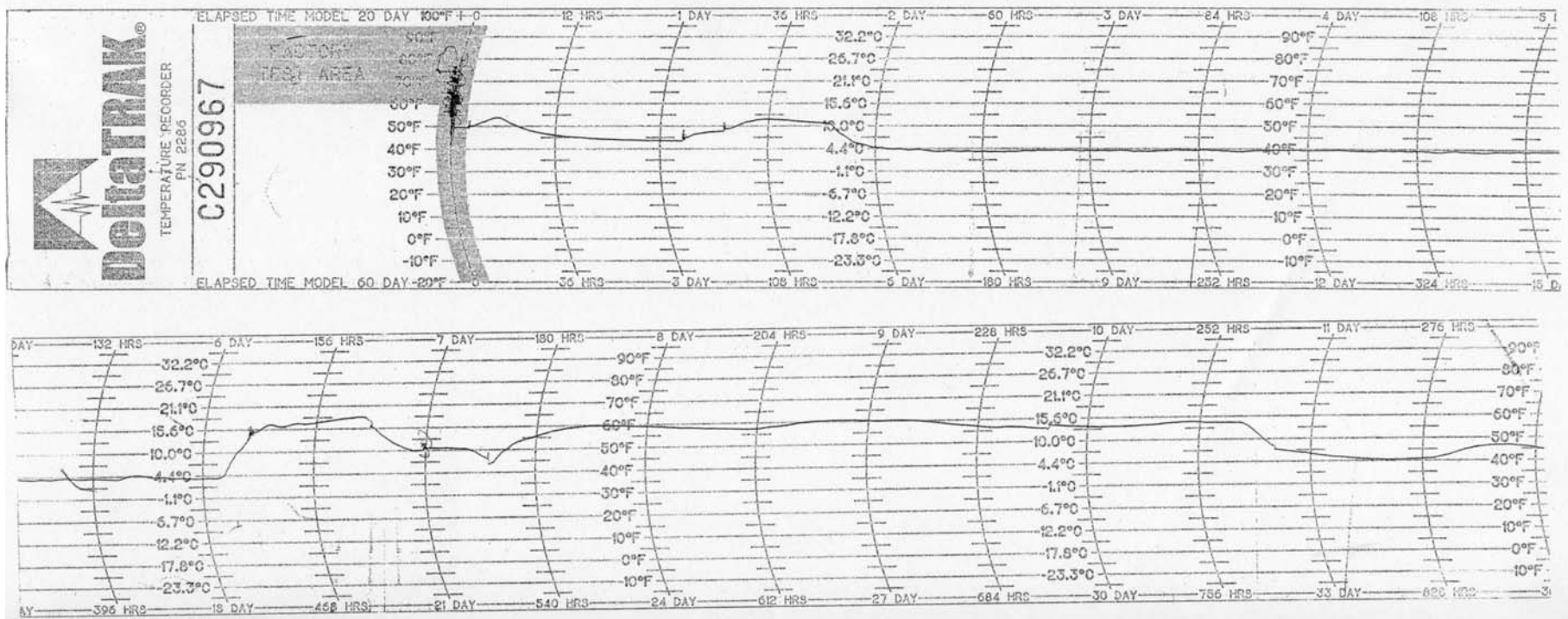
QA/QC DEPARTMENT  
BIOKIT S.A.

DATE: 23-04-2008

A Werfen Group Company

Domicilio Social / Head Office: Can Malé s/n, 08186 Lliçà d'Amunt (Barcelona) Spain  
Correspondencia / Mail: Apto. Correos / P.O. Box 24075 - 08080 Barcelona / Spain  
Tel. (34)938609000 - Fax Admon. (34)938609009 / Comercial (34)938609017  
E-mail: biokit@biokit.com / www.biokit.com

# Control de envíos





# Como conseguir la Calidad?

- Selección material, equipos y personal: mantenimiento, aseguramiento de la calidad, formación continuada.
- Utilización de controles Internos: Panel de muestras positivas (ratio 2-3)
- Establecimiento de límites de aceptación: Media, DV, CV%, Gráfico de Lewey Jennings, Reglas de Westgard...
- Controles externos: Controles comerciales, evaluaciones externas



**Gracias**