

# Liquid Heparin - 0020300100

### Intended use

Automated chromogenic assay for the quantitative determination of unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) activity in human citrated plasma on IL Coagulation Systems, (ACL TOP™ Family, ACL ELITE /ELITE PRO/8/9/10000 and ACL Futura™/ACL Advance™).

### Summary and principle

Heparin is the most frequently used antithrombotic drug. The biological activity of this sulphated glycosaminoglycan resides in its ability to accelerate (up to 2000-fold) the inhibitory effect of antithrombin on coagulation proteases. In recent years, it has been shown that LMWH, besides being as useful therapeutically as UFH, also has a longer half-life.

The Liquid Heparin kit is a one stage chromogenic assay based on a synthetic chromogenic substrate and on Factor Xa inactivation. Heparin levels in patient plasma are measured automatically on IL Coagulation Systems.

Heparin is analyzed as a complex with antithrombin present in the sample. The concentration of this complex is dependent on the availability of the patient's endogenous antithrombin. When the Heparin – antithrombin complex is formed, two competing reactions take place.

- Factor Xa is neutralized by heparin-antithrombin complex.
- Residual Factor Xa is quantified with a synthetic chromogenic substrate. The paranitroaniline released is monitored kinetically at 405 nm and is inversely proportional to the heparin level in the sample.<sup>1</sup>

In order to reduce the influence from heparin antagonists, such as platelet factor 4 (PF4), dextran sulfate is included in the reaction mixture.

### Composition

The **Heparin** kit consists of:

**[S] Chromogenic substrate** (Cat. No. 0020300120): 5 x 3 mL vial of liquid chromogenic substrate S-2732 (approximately 1.2 mg/mL) and bulking agent.

**[E] Factor Xa reagent** (Cat. No. 0020300110): 5 x 2.5 mL vial of a liquid preparation containing purified bovine Factor Xa (approximately 5.5 nkat/mL), Tris-Buffer, EDTA, dextran sulfate, sodium chloride and bovine serum albumin.

#### PRECAUTIONS AND WARNINGS:

Avoid contact with skin and eyes (S 24/25). Do not empty into drains (S 29). Wear suitable protective clothing (S 36).

All animal products should be treated as potentially infectious.

This product is For *in vitro* Diagnostic Use.

#### Preparation

**Chromogenic substrate:** Invert to mix before use.

**Factor Xa reagent:** Invert to mix before use.

#### Reagent storage and stability

Unopened reagents are stable until the expiration date shown on the vial when stored at 2-8°C.

# Liquid Heparin - 0020300100

### Verwendung

Automatisierter chromogener Test zur quantitativen Bestimmung der Aktivität von unfractioniertem Heparin (UFH) und niedermolekularem Heparin (LMWH) in menschlichem Citratplasma auf IL Gerinnungssystemen (ACL TOP™ Familie, ACL ELITE®/ELITE PRO, ACL 8/9/10000 und ACL Futura™/ACL Advance™).

#### Testprinzip und Zusammenfassung

Heparin ist der am häufigsten eingesetzte antithrombotische Wirkstoff. Die biologische Aktivität dieses sulfatierten Glykosaminoglykans beruht auf seiner Fähigkeit, den inhibitorischen Effekt des Antithrombins auf die Gerinnungsproteasen um das bis zu 2000-fache zu beschleunigen. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass niedermolekulare Heparine ebenso wie unfraktionierte Heparine zur Therapie eingesetzt werden können und zudem eine längere Halbwertszeit besitzen.

Der Liquid Heparin Testkit ist ein chromogener Ein-Stufen-Test, basierend auf einem synthetischen chromogenen Substrat über die Inaktivierung von Faktor Xa. Der Heparin-Spiegel des Patientenplasmas wird mit IL Gerinnungssystemen automatisch gemessen:

Heparin bildet mit dem in der Probe vorhandenen Antithrombin einen Komplex. Die Konzentration dieses Komplexes ist von der Verfügbarkeit des endogenen Antithrombins im Patientenplasma abhängig. Wenn der Heparin-Antithrombin-Komplex gebildet wird, laufen zwei konkurrierende Reaktionen ab:

- Faktor Xa wird durch den Heparin-Antithrombin-Komplex neutralisiert.
- Die Restaktivität von Faktor Xa wird mit einem synthetischen chromogenen Substrat gemessen. Das freigesetzte Paranitroanilin wird kinetisch bei einer Wellenlänge von 405 nm erfasst und ist umgekehrt proportional zum Heparin-Spiegel in der Probe.<sup>1</sup>

Um den Einfluss von Heparin-Antagonisten, wie Plättchenfaktor 4 (PF4), zu reduzieren, enthält das Reaktionsgemisch Dextransulfat.

#### Inhalt

Die **Heparin** Packung enthält:

**[S] Chromogenic substrate** (Art. Nr. 0020300120): 5 Flaschen x 3 ml flüssiges chromogenes Substrat S-2732 (etwa 1,2 mg/mL) und Füllmaterial.

**[E] Factor Xa reagent** (Art. Nr. 0020300110): 5 Flaschen x 2,5 ml eines flüssigen Präparates, das gereinigten Faktor Xa bovinen Ursprungs (etwa 5,5 nkat/mL), Tris-Puffer, EDTA, Dextransulfat, Natriumchlorid und bovines Serum-Albumin enthält.

#### WARNUNG:

Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden (S 24/25). Nicht in die Kanalisation gelangen lassen (S 29). Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen (S 36).

Alle Tierprodukte sollten als potentiell infektiös behandelt werden.

Dieses Produkt ist nur für die *in vitro* Diagnostik geeignet.

#### Herstellung

**Chromogenic substrate:** Vor dem Gebrauch vorsichtig schwenken.

**Factor Xa reagent:** Vor dem Gebrauch vorsichtig schwenken.

#### Lagerung und Haltbarkeit

Die ungeöffneten Reagenzien sind bei Lagerung zwischen 2-8°C bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum haltbar.

# Liquid Heparin - 0020300100

### Aplicación

Ensayo cromogénico automatizado para la determinación cuantitativa de la actividad de heparina no fraccionada (UFH) y de heparina de bajo peso molecular (LMWH) en plasma humano citratado en los Sistemas de Coagulación de IL. (Familia ACL TOP™, ACL ELITE®/ELITE PRO/8/9/10000 y ACL Futura™/ACL Advance™).

### Principio

La Heparina es el fármaco antitrombótico utilizado con más frecuencia. La actividad biológica de este glicosaminoglicano sulfatado está en su capacidad de acelerar (hasta 2000 veces) el efecto inhibidor de la antitrombina sobre las proteasas de la coagulación. En los últimos años se ha demostrado que la LMWH, además de ser tan eficaz terapéuticamente como la UFH, tiene una vida media más larga.

El kit Liquid Heparin es un ensayo cromogénico de un solo paso basado en un substrato cromogénico sintético y en una inactivación del FXa. Los niveles de heparina en el plasma del paciente se miden automáticamente en los Sistemas de Coagulación de IL.

La Heparina se analiza como un complejo con la antitrombina presente en la muestra. La concentración de este complejo es dependiente de la disponibilidad de la antitrombina endógena del paciente. Una vez formado el complejo heparina – antitrombina, se llevan a cabo dos reacciones:

- El Factor Xa es neutralizado por el complejo heparina-antitrombina.
- El Factor Xa residual es cuantificado con un substrato cromogénico sintético. La paranitroanilina liberada se monitoriza cinéticamente a 405 nm y es inversamente proporcional al nivel de heparina presente en la muestra.<sup>1</sup>

Para reducir la influencia de los antagonistas a la heparina tales como el Factor Plaquetar 4 (PF4) se ha incluido sulfato de dextrano en la mezcla de reacción.

### Composición

El kit de **Liquid Heparin** consta de:

**[S] Substrato Cromogénico** (Nº Ref. 0020300120): 5 viales de 3 mL del substrato cromogénico líquido S-2732 (aproximadamente 1.2 mg/vial) y estabilizantes

**[E] Reactivo Factor Xa** (Nº Ref. 0020300110): 5 viales de 2.5 mL de una preparación líquida que contiene Factor Xa bovino purificado (aproximadamente 5.5 nkat/vial), tampón Tris, EDTA, sulfato de dextrano, cloruro sódico y albúmina sérica bovina.

#### PRECAUCIONES:

Evítase el contacto con piel y ojos (S 24/25). No tirar los residuos por el desagüe (S 29). Utilice indumentaria protectora adecuada (S 36).

Todos los productos derivados de animales deberían tratarse como potencialmente infecciosos.

Este producto es para Uso es Diagnóstico *In Vitro*.

#### Preparación

**Substrato cromogénico:** Mezclar el vial por inversión antes de usar.

**Reactivo Factor Xa:** Mezclar el vial por inversión antes de usar.

#### Conservación y estabilidad de los Reactivos

Los reactivos que no hayan sido abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el vial si son almacenados a 2-8°C.

**Chromogenic substrate** – Opened reagent is stable: 1 month at 2-8°C or 7 days at 15° -25°C on-board the ACL TOP Family, 3 days on-board the ACL ELITE/ELITE PRO/ 8/9/10000 and 4 days on-board the ACL Futura/ACL Advance Systems in the original vial.

**Factor Xa reagent** - Opened reagent is stable: 1 month at 2-8°C or 7 days at 15° -25°C on-board the ACL TOP Family, 3 days on-board the ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 and 4 days on-board the ACL Futura/ACL Advance Systems in the original vial.

For optimal stability remove reagents from the system and store them at 2-8°C in the original vial.

### Instrument/test procedures

Refer to the appropriate IL instrument’s Operator’s Manual for the complete assay procedure instructions.

### Specimen collection and preparation

Nine parts of freshly drawn venous blood are collected into one part trisodium citrate. Refer to CLSI (formerly NCCLS) Document H21-A5 for further instructions on specimen collection, handling and storage.<sup>2</sup>

### Additional reagent and control plasmas

The following are not supplied with the kit and must be purchased separately.

Heparin Calibrators	Product	Cat No.
LMW Heparin Controls	0020300600	
UF Heparin Controls	0020300200	
Cleaning solution	0009831700	
Cleaning agent	0009832700	

### Quality control

Two levels of controls are recommended for a complete quality control program.<sup>3</sup> LMW and UF Heparin Controls are designed for this program. Each laboratory should establish its own mean and standard deviation and should establish a quality control program to monitor laboratory testing. Controls should be analyzed at least once every 8 hour shift in accordance with good laboratory practice. Refer to the instrument’s Operator’s Manual for additional information. Refer to Westgard *et al* for identification and resolution for out-of-control situations.<sup>4</sup>

### Results

Heparin results are reported in IU/mL. Refer to the instrument’s Operator’s Manual for additional information.

### Limitations/interfering substances

Heparin results on the ACL TOP Family, ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 and ACL Futura/ACL Advance Systems are not affected by hemoglobin up to 300 mg/dL, bilirubin up to 20 mg/dL and triglycerides up to 800 mg/dL.

### Expected values

To obtain an optimal effect with minimum risk of bleeding or thromboembolic complications the heparin activity should be in the range recommended by the heparin manufacturer.<sup>5</sup>

**Chromogenic substrate** – geöffnetes Reagenz:

- bei 2-8°C in der Originalflasche: 1 Monat
- bei 15° 25° C in Systemen der ACL TOP Familie: 7 Tage
- bei 15° 25° C im ACL ELITE/ELITE PRO, ACL 8/9/10000: 3 Tage
- bei 15° 25° C in ACL Futura/ACL Advance-Analysensystemen: 4 Tage

**Factor Xa reagent** - geöffnetes Reagenz:

- bei 2-8°C in der Originalflasche: 1 Monat
- bei 15° 25° C in Systemen der ACL TOP Familie: 7 Tage
- bei 15° 25° C im ACL ELITE/ELITE PRO, ACL 8/9/10000: 3 Tage
- bei 15° 25° C in ACL Futura/ACL Advance-Analysensystemen: 4 Tage

Für eine optimale Haltbarkeit sollten die Reagenzien nach dem Gebrauch aus dem Gerät entnommen und im Kühlschrank bei 2-8°C in der Originalflasche aufbewahrt werden.

### Bestimmungsansatz

Die ausführliche Beschreibung des Bestimmungsansatzes ist dem Geräte-Bedienerhandbuch zu entnehmen.

### Probenmaterial und -gewinnung

9 Teile frisches venöses Blut und 1 Teil Trinatriumcitratlösung werden sorgfältig in einem silikonisierten Glasröhrchen gemischt. Hinweise zur Aufbereitung des Blutes sind den Empfehlungen des Deutschen Instituts für Normung - DIN 58 905 - oder dem CLSI Dokument H21-A5 zu entnehmen.<sup>2</sup>

### Zusätzliche Reagenzien und Kontrollplasmaen

Die folgenden Reagenzien sind nicht in der Packung enthalten und müssen zusätzlich bestellt werden:

	Art. Nr.
Heparin Kalibratoren	0020300600
LMW Heparin Kontrollen	0020300200
UF Heparin Kontrollen	0020300300
Reinigungslösung	0009831700
Reinigungslösung	0009832700

### Qualitätskontrolle

Es ist gängige Laborpraxis, die Qualität der Analyse mit Kontrollmaterialien im normalen sowie im pathologischen Bereich zu überprüfen. LMW und UF Heparin Kontrollen sind für dieses Programm entwickelt worden. Jedes Labor sollte seinen eigenen Mittelwert und Standardabweichung ermitteln und ein Qualitätskontrollprogramm erstellen, um die Laboranalysen zu überprüfen. Spätestens nach jeweils 8 Stunden sollte eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Weitere Informationen sind dem Bedienerhandbuch zu entnehmen. Algorithmen zur Beurteilung der Qualitätskontrollergebnisse siehe z.B. Westgard *et al*. Siehe auch "Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen" in der jeweils gültigen Fassung.

### Ergebnisse

Heparin Ergebnisse werden in IU/mL dargestellt. Zusätzliche Informationen sind dem Bedienerhandbuch zu entnehmen.

### Einschränkungen

Heparin Ergebnisse auf Systemen der ACL TOP Familie, ACL ELITE/ELITE PRO, ACL 8/9/10000 und auf ACL Futura/ACL Advance-Analysensystemen werden durch Konzentrationen an Hämoglobin bis zu 300 mg/dL, Bilirubin bis zu 20 mg/dL und Triglyceriden bis zu 800 mg/dL nicht beeinflusst.

**Substrato Cromogénico:** Una vez abierto, el reactivo es estable 1 mes a 2-8°C o 7 días a 15° - 25° C en los Sistemas de Coagulación de la Familia ACL TOP, 3 días en ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 y 4 días en los Sistemas ACL Futura/ACL Advance en el vial original.

**Reactivo Factor Xa:** Una vez abierto, el reactivo es estable 1 mes a 2-8°C o 7 días a 15° - 25° C en los Sistemas de Coagulación de la Familia ACL TOP, 3 días en ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 y 4 días en los Sistemas ACL Futura/ACL Advance en el vial original.

Para una óptima estabilidad, retire los reactivos del analizador y consérvelos en el vial original a 2-8°C.

### Método de Ensayo

Seguir las instrucciones de la técnica detalladas en el Manual del Operador de los instrumentos de IL.

### Recolección y Preparación de las muestras

Recoger nueve partes de sangre recién extraída por punción venosa y una parte de anticoagulante citrato trisódico. Para la recolección, manejo y conservación del plasma, seguir las recomendaciones del documento H21-A4 de CLSI (antes NCCLS).<sup>2</sup>

### Reactivos adicionales y plasmas de control

Los siguientes reactivos no se suministran con el kit y deberán pedirse por separado:

	Número de Referencia
Calibradores de Heparina	0020300600
Controles Heparina LMW	0020300200
Controles Heparina UF	0020300300
Solución Descoloritante	0009831700
Agente de Limpieza	0009832700

### Control de Calidad

Se recomienda el uso de controles a dos niveles para garantizar un programa de control de calidad completo.<sup>3</sup> Los Controles de Heparina LMW y UF se han diseñado para este programa. Cada laboratorio debe establecer su propia media y desviación estándar y establecer un programa de control de calidad para monitorizar los resultados de su laboratorio. Los controles deberían procesarse como mínimo una vez dentro de cada turno de 8 horas, de acuerdo con las normativas de las Buenas Prácticas de Laboratorio. Refiérase al Manual del Operador del Instrumento para información adicional. Refiérase a la publicación de Westgard y col. para la identificación y resolución de situaciones anormales relacionadas con el control de calidad.<sup>4</sup>

### Resultados

Los resultados de la Heparina se informan en U.I./mL. Refiérase al Manual del Operador del instrumento para información adicional.

### Limitaciones / Interferencias

Los resultados de Heparina en la Familia ACL TOP, ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 y ACL Futura/ACL Advance no se ven afectados hasta concentraciones de 300 mg/dL de hemoglobina, 20 mg/dL de bilirubina y 800 mg/dL de triglicéridos.

### Valores Esperados

Para obtener el efecto óptimo con el mínimo riesgo de hemorragia o complicaciones tromboembólicas la actividad de la heparina debería estar dentro del rango recomendado por el fabricante de dicha heparina.<sup>5</sup>

### Características técnicas

### ENGLISH - Insert revision 11/2009

### Performance characteristics

#### Precision

Within run and total (run - to - run and day - to - day) precision was assessed over multiple runs using the two levels of both UFH and LMWH Controls.

ACL TOP Family	Mean (IU/mL)	CV% (Within run)	CV% (Total)
UFH Low	0.41	2.4	3.3
UFH High	0.68	1.0	1.6
LMWH Low	0.55	3.5	4.5
LMWH High	1.35	1.9	2.5
ACLELITE/ELITE PRO/8/9/10000	Mean (IU/mL)	CV% (Within run)	CV% (Total)
UFH Low	0.39	4.0	6.7
UFH High	0.69	1.0	3.7
LMWH Low	0.49	5.5	5.7
LMWH High	1.31	3.3	4.0
ACL Futura/ACL Advance	Mean (IU/mL)	CV% (Within run)	CV% (Total)
UFH Low	0.41	4.4	4.4
UFH High	0.69	1.3	1.7
LMWH Low	0.56	2.5	3.5
LMWH High	1.37	1.1	1.6

<b>Correlation:</b>				
System	Slope	Intercept	r	Reference method
ACL TOP Family	0.946	0.055	0.958	HemosIL Heparin
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	0.894	0.057	0.907	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1.067	0.006	0.946	HemosIL Heparin

The precision and correlation results were obtained using specific lots of reagent and controls.

In field site studies using samples from patients undergoing heparin therapy, the following data were obtained using a specific lot of Liquid Heparin reagents:

System	Slope	Intercept	r	Reference method
ACL TOP Family	0.952	0.095	0.978	HemosIL Heparin
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	1.032	0.039	0.949	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1.007	-0.002	0.957	HemosIL Heparin

#### Detection limit:

System	
ACL TOP Family	0.04 IU/mL
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	0.04 IU/mL
ACL Futura/ACL Advance	0.02 IU/mL

#### Linearity:

System	
ACL TOP Family	Up to - 2.0 IU/mL
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	Up to - 2.0 IU/mL
ACL Futura/ACL Advance	Up to - 2.0 IU/mL

## DEUTSCH - Packungsbeilage Version 11/2009

### Referenzbereiche

Um einen optimalen Effekt bei einem minimierten Risiko bezüglich Blutungen oder thrombotischen Komplikationen zu erzielen, sollte die Heparin-Aktivität in dem vom Heparin-Hersteller empfohlenen Bereich liegen.<sup>5</sup>

### Testcharakteristik

#### Präzision:

Die Präzision im Lauf und von Tag zu Tag wurde in mehreren Läufen unter Verwendung der UFH und LMWH Kontrollen in jeweils beiden Konzentrationen ermittelt.

ACL TOP Familie	Mittelwert (IU/mL)	VK% (im Lauf)	VK% (Tag-zu-Tag)
UFH niedriger Bereich	0.41	2.4	3.3
UFH hoher Bereich	0.68	1.0	1.6
LMWH niedriger Bereich	0.55	3.5	4.5
LMWH hoher Bereich	1.35	1.9	2.5
ACL ELITE/ELITE PRO ACL 8/9/10000	Mittelwert (IU/mL)	VK% (im Lauf)	VK% (Tag-zu-Tag)
UFH niedriger Bereich	0.39	4.0	6.7
UFH hoher Bereich	0.69	1.0	3.7
LMWH niedriger Bereich	0.49	5.5	5.7
LMWH hoher Bereich	1.31	3.3	4.0
ACL Futura/ACL Advance	Mittelwert (IU/mL)	VK% (im Lauf)	VK% (Tag-zu-Tag)
UFH niedriger Bereich	0.41	4.4	4.4



## Liquid Heparin - 0020300100

### Utilisation

Dosage chromogène automatisé pour la détermination quantitative de l'Héparine non Fractionnée (HNF) et de l'Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) dans les plasmas citratés sur les analyseurs de la (famille ACL TOP®, ACL® ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 et ACL Futura™/ACL Advance™).

### Principe

L'héparine est le médicament antithrombotique le plus fréquemment utilisé. L'activité biologique de ce glycosaminoglycane sulfate réside en sa capacité à accélérer (jusqu'à 2000 fois) l'effet inhibiteur de l'antithrombine sur les protéases de la coagulation. Ces dernières années, il a été montré que les HBPM, en plus d'être aussi utile en thérapeutique que les HNF, ont aussi une 1/2 vie plus longue.

Le réactif Héparine liquide est un dosage en une étape basé sur l'inactivation du FXa et l'utilisation d'un substrat chromogène synthétique. Les taux d'héparine dans les plasmas de patients sont mesurés automatiquement sur les analyseurs de coagulation IL.

L'héparine est analysée sous forme d'un complexe avec l'antithrombine présente dans l'échantillon. La concentration de ce complexe est dépendante de la disponibilité de l'antithrombine endogène dans le plasma de patient. Lorsque ce complexe est formé, deux réactions entrant en compétition ont lieu.

- Le facteur Xa est neutralisé par le complexe héparine-antithrombine.
- L'activité FXa résiduelle est quantifiée avec un substrat chromogène synthétique. La parantiroaniline libérée est mesurée en cinétique à 405 nm et est inversement proportionnelle à la quantité d'héparine dans le spécimen à tester.<sup>1</sup>

Afin de réduire l'influence d'antagonistes de l'héparine, tel que le Facteur plaquettaire 4 (PF4), du sulfate de dextran est incorporé au milieu réactionnel.

### Composition

Le coffret **Heparin (Héparine)** contient :

**[S]** **Chromogenic substrate** (Réf. 0020300120): 5 flacons de 3 ml de substrat chromogène liquide S-2732 (approximativement 1,2 mg/flacon) et des agents de remplissage.

**[E]** **Factor Xa reagent** (Réf. 00020300110): 5 flacons de 2,5 ml d'une préparation liquide contenant du Facteur Xa bovin purifié (approximativement 5,5 nkat/flacon), du tampon Tris, de l'EDTA, du sulfate de dextran, du chlorure de sodium et de la sérum albumine bovine.

#### PRECAUTIONS:

Éviter le contact avec la peau et les yeux (S 24/25). Ne pas jeter les résidus à l'égout (S 29). Porter un vêtement de protection approprié (S 36).

Toutes les substances d'origine animale doivent être considérées comme potentiellement infectieuses.

Ce produit est à usage diagnostique *in vitro*.

### Préparation

**Chromogenic substrate:** mélanger par inversion avant utilisation.

**Factor Xa reagent:** mélanger par inversion avant utilisation.

### Conservation et stabilité du réactif

Conservés à 2-8°C, les réactifs non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur les flacons.

**Chromogenic substrate** - Stabilité après ouverture : 1 mois à 2-8°C, 7 jours à 15° - 25°C sur les analyseurs de la famille ACL TOP, 3 jours sur les ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 et 4 jours sur les ACL Futura/ACL Advance dans le flacon d'origine.

**Factor Xa reagent** - Stabilité après ouverture : 1 mois à 2-8°C, 7 jours à 15° - 25°C sur les analyseurs de la famille ACL TOP, 3 jours sur les ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 et 4 jours sur les ACL Futura/ACL Advance dans le flacon d'origine.

## Liquid Heparin - 0020300100

### Utilizzo

Kit con substrato cromogenico per la determinazione automatica quantitativa dell'eparina non frazionata (UFH) e a basso peso molecolare (LMWH) nel plasma umano citratato sui Sistemi di Coagulazione IL (Sistemi ACL TOP®, ACL ELITE®/ELITE PRO/8/9/10000 e ACL Futura™/ACL Advance™).

### Principio del metodo

L'eparina è il farmaco antitrombotico più utilizzato. L'attività biologica di questo glicosaminoglicano risiede nelle sua capacità di potenziare (fino a 2000 volte) l'effetto inibitorio dell'antitrombina sulle proteasi coagulative. Recentemente è stato osservato che le LMWH, oltre ad essere valde sotto l'aspetto terapeutico come le UFH, hanno anche una emivita più lunga.

Il kit Liquid Heparin è un metodo cromogenico ad una fase che si basa su un substrato cromogenico sintetico e sull'inattivazione del Fattore Xa. I livelli di eparina nei campioni in esame sono misurati automaticamente sui sistemi per la coagulazione IL.

L'eparina è determinata come un complesso con l'antitrombina presente nel campione. La concentrazione di questo complesso dipende dalla disponibilità dell'antitrombina endogena del paziente. Quando il complesso eparina-antitrombina è formato, si attivano due reazioni in competizione.

- Il Fattore Xa è neutralizzato dal complesso eparina-antitrombina.
- Il Fattore Xa residuo è determinato utilizzando un substrato cromogenico specifico. La parantiroanilina rilasciata è monitorata cinematicamente a 405 nm ed è inversamente proporzionale al livello di eparina nel campione.<sup>1</sup>

Allo scopo di ridurre l'influenza degli antagonisti dell'eparina, come il fattore piastirnico 4 (PF4), nella miscela di reazione è incluso il dextran solfato.

### Composizione

Il kit **Liquid Heparin** è composto da:

**[S]** **Chromogenic substrate** (Cat. No. 0020300120): 5 flacons da 3 mL di substrato cromogenico liquido S-2732 (circa 1,2 mg/mL) ed eccipienti.

**[E]** **Factor Xa reagent** (Cat. No. 0020300110): 5 flacons da 2.5 mL di una preparazione liquida contenente Fattore Xa bovinu purificato (circa 5,5 nkat/mL), Tris-Buffer, EDTA, dextran solfato, cloruro di sodio ed albumina serica bovina.

#### ATTENZIONE:

Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle (S 24/25). Non gettare i residui nelle fognature (S 29). Usare indumenti protettivi adatti (S 36).

Tutti i prodotti animali dovrebbero essere trattati come potenzialmente infetti.

Per uso diagnostico *in vitro*.

### Preparazione

**Chromogenic substrate:** Miscelare per inversione prima dell'uso.

**Factor Xa reagent:** Miscelare per inversione prima dell'uso.

### Conservazione e stabilità dei reagenti

I reagenti sigillati sono stabili a 2-8°C fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta del flacone.

**Chromogenic substrate** – Il reagente aperto è stabile 1 mese a 2-8°C o 7 giorni a 15° - 25°C sui sistemi ACL TOP, 3 giorni sui sistemi ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000 e 4 giorni sui sistemi ACL Futura/ACL Advance nel facone originale.

## Liquid Heparin - 0020300100

### Utilização prevista

Ensaio cromogénico automatizado para a determinação quantitativa da actividade da Heparina Não Fracionada (HNF) e de Baixo Peso Molecular (BPM) em plasma humano citratado nos sistemas de coagulação IL, (ACL TOP® Family, ACL ELITE®/ELITE PRO/8/9/10000 e ACL Futura™/ACL Advance™).

### Resumo e princípio

A heparina é o fármaco antitrombótico mais frequentemente utilizado. A actividade biológica deste glicosaminoglicano sulfatado reside na sua capacidade de acelerar (até 2000 vezes) o efeito inibitório da antitrombina nas proteases da coagulação.

Nos últimos anos, demonstrou-se que a HBPM, além de ser tão útil em termos terapêuticos como a HNF, também têm um tempo de semi-vida mais longo.

O kit Liquid Heparin é um ensaio cromogénico de uma etapa baseado num substrato cromogénico sintético e na inactivação do Factor Xa. Os níveis de heparina no plasma dos doentes são medidos automaticamente nos sistemas de coagulação IL.

A heparina é analisada como um complexo com antitrombina presente na amostra. A concentração deste complexo é dependente da disponibilidade da antitrombina endógena do doente. Quando o complexo heparina-antitrombina é formado, ocorrem duas reacções competidoras.

- O factor Xa é neutralizado pelo complexo heparina-antitrombina.
- O factor Xa residual é quantificado com um substrato sintético cromogénico. A parantiroanilina libertada é monitorizada cineticamente a 405 nm e é inversamente proporcional ao nível de heparina na amostra.<sup>1</sup>

Para reduzir a influência dos antagonistas da heparina, tais como o factor 4 das plaquetas (PF4), inclui-se o sulfato de dextrano na mistura de reacção.

### Composição

O kit de **Heparin** consiste em:

**[S]** **Chromogenic substrate** (Cat. No. 0020300120): 5 frascos x 3 mL substrato cromogénico líquido S-2732 (aproximadamente 1,2 mg/mL) e agente de volume

**[E]** **Factor Xa reagent** (Cat. No. 0020300110): 5 frascos x 2.5 mL de preparação líquida com Factor Xa bovinu purificado (aproximadamente 5,5 nkat/mL), tampão Tris, EDTA, sulfato de dextrano, cloreto de sódio, e albumina sérica bovina.

#### PRECAUÇÕES E AVISOS:

Evitar o contacto com a pele e os olhos (S 24/25). Não deitar os resíduos no esgoto (S 29). Usar vestuário de protecção adequado (S 36).

Todos os produtos animais devem ser tratados como potencialmente infecciosos.

Este produto é para uso em diagnóstico *in vitro*.

### Preparação

**Chromogenic substrate:** Inverta para misturar antes de usar.

**Factor Xa reagent:** Inverta para misturar antes de usar.

Pour une stabilité optimale, enlever le réactif de l’analyseur et le conserver à 2-8°C dans le flacon d’origine entre chaque utilisation.

### Procédures de test/Instrument

Se référer au mode d’emploi de l’instrument IL approprié pour des informations complémentaires sur les procédures de dosage.

### Recueil des spécimens et préparation

9 parts de sang fraîchement prélevé sont collectées avec 1 part de citrate trisodique. Se référer au document CLSI (anciennement NCCLS) H21-A5 ou au document GEHT (STV, numéro spécial, 1-40, 1998) pour plus d’informations sur le prélèvement des échantillons, leur manipulation et leur stockage.<sup>2</sup>

### Réactifs auxiliaires et plasmas de contrôle

Non fournis avec la trousse, ils doivent faire l’objet d’une commande séparée:

	Réf.	
Calibrant Héparine	0020300600	
Contrôles HBPM	0020300200	
Contrôles HNF	0020300300	
Solution de nettoyage	0009831700	
Solution de nettoyage	0009832700	

### Contrôle de qualité

Deux niveaux de contrôle sont recommandés pour un programme de contrôle de qualité complet.<sup>3</sup> Les plasmas de Contrôle HBPM et HNF sont spécifiques à ce programme. Chaque laboratoire doit établir sa propre moyenne et déviation standard et son programme de contrôle de qualité afin de vérifier l’état de fonctionnement de son système analytique.

Les contrôles doivent être analysés au minimum toutes les 8 heures en concordance avec une bonne pratique de laboratoire. Se référer au mode d’emploi de l’instrument pour des informations complémentaires. Se reporter à Westgard et al pour l’identification et la résolution des contrôles hors limites.<sup>4</sup>

### Résultats

Les résultats d’Héparine sont reportés en U/ml. Se référer au mode d’emploi de l’instrument pour des informations complémentaires.

### Limites de la méthode et substances interférant avec celle-ci

Les résultats d’Héparine sur les analyseurs de la famille ACL TOP®, ACL™ ELITE/ELITE PRO®/8/9/10000 et ACL Futura/ACL Advance ne sont pas affectés par l’hémoglobine jusqu’à 300 mg/dl, par la bilirubine jusqu’à 20 mg/dl (200 mg/l) et par les triglycérides jusqu’à 800 mg/dl (8,0 g/l).

### Valeurs attendues

Pour obtenir un effet optimum avec un minimum de risques de saignements ou de complications thromboemboliques l’activité de l’héparine devra se trouver dans les limites thérapeutiques recommandées par le fabricant de l’héparine.<sup>5</sup>

### FRANÇAIS - Révision de la notice 11/2009

### Caractéristiques et performances

#### Précision:

La précision intra-séries et totale (inter-séries et de jour à jour) a été évaluée au cours d’essais multiples, en utilisant deux taux d’échantillons pour chacun des 2 types d’heparines non fractionnée (HNF) et de bas poids moléculaire (HBPM)

Famille ACL TOP	Moyenne (U/ml)	CV % (Intra-séries)	CV % (Total)
HNF Bas	0,41	2,4	3,3
HNF Haut	0,68	1,0	1,6
HBPM Bas	0,55	3,5	4,5
HBPM Haut	1,35	1,9	2,5

ACL ELITE/ELITE PRO 8/9/10000	Moyenne (U/ml)	CV % (Intra-séries)	CV % (Total)
HNF Bas	0,39	4,0	6,7
HNF Haut	0,69	1,0	3,7
HBPM Bas	0,49	5,5	5,7
HBPM Haut	1,31	3,3	4,0

ACL Futura/ACL Advance	Moyenne (U/ml)	CV % (Intra-séries)	CV % (Total)
HNF Bas	0,41	4,4	4,4
HNF Haut	0,69	1,3	1,7
HBPM Bas	0,56	2,5	3,5
HBPM Haut	1,37	1,1	1,6

Corrélation: Analyseur	Pente	Ordonnées à l’origine	r	Méthode de référence
Famille ACL TOP	0,946	0,055	0,958	HemosIL Heparin
ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO	0,894	0,057	0,907	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1,067	0,006	0,957	HemosIL Heparin

La précision et la corrélation de ces résultats sont obtenues en utilisant des lots spécifiques de réactifs et de contrôles.

Lors des études sur sites, les données suivantes ont été obtenues en utilisant un lot spécifique de réactifs héparine liquide.

Analyseur	Pente	Ordonnées à l’origine	r	Méthode de référence
Famille ACL TOP	0,952	0,095	0,978	HemosIL Heparin
ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO	1,032	0,039	0,949	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1,007	-0,002	0,957	HemosIL Heparin

#### Limite de détection: Analyseur

Famille ACL TOP	0,04 IU/mL
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	0,04 IU/mL
ACL Futura/ACL Advance	0,02 IU/mL

#### Linearité: Analyseur

Famille ACL TOP	Jusqu’à - 2,0 IU/mL
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	Jusqu’à - 2,0 IU/mL
ACL Futura/ACL Advance	Jusqu’à - 2,0 IU/mL

### ITALIANO - Revisione dell’inserito 11/2009

### Prestazioni

#### Precisione:

La precisione nella serie e totale (tra ciclo e ciclo e tra giorno e giorno) è stata verificata eseguendo numerosi test con l’impiego di due diversi livelli di controllo UFH e LMWH.

Sistemi ACL TOP	Media (IU/mL)	CV % (nella serie)	CV % (Totale)
UFH Basso	0,41	2,4	3,3
UFH Alto	0,68	1,0	1,6
LMWH Basso	0,55	3,5	4,5
LMWH Alto	1,35	1,9	2,5

ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	Media (IU/mL)	CV % (nella serie)	CV % (Totale)
UFH Basso	0,39	4,0	6,7
UFH Alto	0,69	1,0	3,7
LMWH Basso	0,49	5,5	5,7
LMWH Alto	1,31	3,3	4,0

ACL Futura/ACL Advance	Media (IU/mL)	CV % (nella serie)	CV % (Totale)
UFH Basso	0,41	4,4	4,4
UFH Alto	0,69	1,3	1,7
LMWH Basso	0,56	2,5	3,5
LMWH Alto	1,37	1,1	1,6

Correlazione: Sistema	pendenza	intercetta	r	Metodo di riferimento
Sistemi ACL TOP	0,946	0,055	0,958	HemosIL Heparin
ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO	0,894	0,057	0,907	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1,067	0,006	0,946	HemosIL Heparin

I risultati dei test di precisione e di correlazione sono stati ottenuti usando uno specifico lotto di reagenti e controlli.

In alcuni studi sono stati utilizzati campioni di pazienti in terapia eparinica, i seguenti dati sono stati ottenuti con un lotto specifico di reagenti di Liquid Heparin:

Sistema	pendenza	intercetta	r	Metodo di riferimento
Sistemi ACL TOP	0,952	0,095	0,978	HemosIL Heparin
ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO	1,032	0,039	0,949	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1,007	-0,002	0,957	HemosIL Heparin

#### Limite di rilevabilità: Sistema

Sistemi ACL TOP	0,04 IU/mL
ACL 8/9/10000/ELITE/ELITE PRO	0,04 IU/mL
ACL Futura/ACL Advance	0,02 IU/mL

#### Linearità: Sistema

Sistemi ACL TOP	Up to - 2,0 IU/mL
ACL 8/9/1000/ELITE/ELITE PRO	Up to - 2,0 IU/mL
ACL Futura/ACL Advance	Up to - 2,0 IU/mL

### PORTUGUÊS - Revisão do folheto 11/2009

### Características de desempenho

#### Precisão

A precisão intra-análise e total (análise-a-análise e dia – a – dia) foi avaliada ao longo de múltiplas análises com os dois níveis de controles de HNF e de HBPM

ACL TOP Family	Média (IU/mL)	CV % (intra-análise)	CV % (Total)
HNF Baixo	0,41	2,4	3,3
HNF Alto	0,68	1,0	1,6
HBPM Baixo	0,55	3,5	4,5
HBPM Alto	1,35	1,9	2,5

ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000/	Média (IU/mL)	CV % (intra-análise)	CV % (Total)
HNF Baixo	0,39	4,0	6,7
HNF Alto	0,69	1,0	3,7
HBPM Baixo	0,49	5,5	5,7
HBPM Alto	1,31	3,3	4,0

ACL Futura/ACL Advance	Média (IU/mL)	CV % (intra-análise)	CV % (Total)
HNF Baixo	0,41	4,4	4,4
HNF Alto	0,69	1,3	1,7
HBPM Baixo	0,56	2,5	3,5
HBPM Alto	1,37	1,1	1,6

Correlação: Sistema	declive	intersecção	r	método de referência
ACL TOP Family	0,946	0,095	0,958	HemosIL Heparin
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	0,894	0,039	0,907	HemosIL Heparin
ACL Futura/ACL Advance	1,067	0,006	0,946	HemosIL Heparin

Os resultados de precisão e de correlação foram obtidos usando lotes específicos de reagente e de controles.

Estudos em centros com amostras de doentes em terapêutica com heparina, obtiveram os seguintes resultados utilizando um lote específico de reagentes Liquid Heparin:

Sistema	declive	intersecção	r	método de referência
ACL TOP Family	0,952	0,095	0,978	HemosIL Heparin
ACL ELITE/ELITE PRO/8/9/10000	1,032	0,039	0,949	HemosIL H

Liquid Heparin 0020300100

---

Printed Insert Sheet: 303549  
Revision: R2  
Issued: November 2009  
C.O.: 412037

#### LANGUAGES

---

ENGLISH  
DEUTSCH  
ESPAÑOL  
FRANÇAIS  
ITALIANO  
PORTUGÊS

#### TECHNICAL SPEC'S

---

PAPER: White paper, 50-60 g/m<sup>2</sup> weight.  
SIZE: 11 x 20" (280 x 508 mm.).  
PRINT: Front/Back.  
PRINT COLOR: Front - Top band Green Pantone 382,  
all remaining type in black.  
Back - All type in black.