



# BIOPHEN ARIXTRA® CALIBRATOR Ref 222501

Calibration plasmas for the assay of Arixtra® with anti-Xa method

For in vitro diagnostic use only

## HYPHEN BioMed

ZAC Neuville Université - 155, rue d'Eragny  
95000 Neuville-sur-Oise - France  
Tel. 01 34 40 65 10 - Fax: 01 34 48 72 36  
www.hyphen-biomed.com



Last revision : 22/07/2010

### ENGLISH

#### INTENDED USE:

BIOPHEN Arixtra® Calibrator is a set of calibration plasmas for Arixtra® (Fondaparinux) measurements, titrated and optimised using the anti-Xa colorimetric assay BIOPHEN HEPARIN 3 and 6. BIOPHEN Arixtra® Calibrator allows calibrating the assays of Arixtra® using chromogenic anti-Xa method especially when BIOPHEN Heparin kit is used.

#### SUMMARY AND EXPLANATION:

Arixtra® can be used as an anticoagulant for curative or preventive indications in thromboembolic contexts. When required, measuring the Arixtra® concentration in patients' plasma allows monitoring the therapy and adjusting drug dosage. BIOPHEN Arixtra® calibrators are used to establish the calibration curve for Arixtra® with Anti-Xa chromogenic assay.

#### REAGENTS SUPPLIED:

12 vials (3 sets of 4 vials) of 1 ml human plasma supplemented with different concentrations of Arixtra® (3 vials for each concentration).

**CAL 1: Calibrator 1:** 1mL 3 vials.  
Human plasma, lyophilised, without any addition of Arixtra® (level 1 at 0 µg/ml) (to be restored with 1 mL distilled water).

**CAL 2: Calibrator 2:** 1mL 3 vials.  
Human plasma, lyophilised, supplemented with Arixtra® (level 2 at about 0.5 µg/ml) (to be restored with 1 mL distilled water).

**CAL 3: Calibrator 3:** 1mL 3 vials.  
Human plasma, lyophilised, supplemented with Arixtra® (level 3 at about 1.0 µg/ml) (to be restored with 1 mL distilled water).

**CAL 4: Calibrator 4:** 1mL 3 vials.  
Human plasma, lyophilised, supplemented with Arixtra® (level 4 at about 1.50 µg/ml) (to be restored with 1 mL distilled water).

The exact concentration of Arixtra® in each vial is indicated on the flyer provided in each kit. The calibration curve covers the range from 0 to about 1.5 µg/ml.

#### Note:

- Calibrator plasmas contain an antibiotic as preservative..
- Each donor unit used for the preparation of calibration plasmas is a human plasma, which has been tested with registered methods for the presence of Hepatitis B Surface Antigen, Hepatitis C Antibodies (HVC) and antibodies to HIV 1 and 2 and was found negative. However, no test can completely exclude the presence of infectious agents. Any product of human origin, and more especially plasma, must be considered as being potentially infectious and must be handled with all the required cautions for this kind of material.

#### STORAGE CONDITIONS:

Unopened reagents, must be stored at 2–8 °C. Kept in their original packaging they are then stable until the expiration date printed on the label.

**Note:** The stability studies at 30°C show that the reagents can be shipped at room temperature for a short period without damage.

#### PREPARATION AND STABILITY OF REAGENTS:

##### Preparation:

- Reconstitute each vial with exactly 1 mL of distilled water.
- Shake thoroughly until complete dissolution of the content (vortex).
- Incubate at room temperature (18-25°C) for 30 min, while shaking the vial from time to time.
- Homogenise the content before each use.

##### Stability:

**Lyophilised:** Kept in the original packaging, the reagents are stable until the expiration date indicated on the labels.

##### Reconstituted:

- 7 days at 2-8°C.
- 48 hours at room temperature (18-25°C).

Do not freeze.

#### Cautions:

- In order to improve stability, reagents must be closed with their original screw caps following each use.
- Reagents must be handled with care, in order to avoid any contamination during use.
- It is recommended to homogenize each vial before use, in order to have a good reproducibility, all the time.

#### CALIBRATION RANGE:

Each BIOPHEN Arixtra® calibrator kit contains 3 sets of 4 vials supplemented with increasing concentrations of Arixtra®.

The following values, obtained for one lot of BIOPHEN Arixtra® Calibrator (lot 92601, determined using Biophen Heparin assay on 1 series water bath, 1 series ACL7000, 7 series STAR for inter assay), are provided as an **example only**.

Calibrator	Arixtra® concentration (µg/ml)	Intra assay (ACL7000)			Inter assay (WB/ACL7000/STAR)		
		N	SD	CV	N	SD	CV
CAL 1	0	15	na	na	9	na	na
CAL 2	0.53	15	0.02	3.8	9	0.03	6.4
CAL 3	1.06	15	0.02	1.2	9	0.03	3.1
CAL 4	1.56	15	0.02	1.7	9	0.06	3.7

The exact concentration may present variations from lot to lot, but it is exactly indicated for each lot, on the flyer provided in the kit.

This concentration is exactly defined against an Internal reference Standard, initially validated against a reference preparation of fresh Arixtra® diluted into a normal human plasma pool.

**The concentrations have been determined using Biophen Heparin 3 or 6 kits .**  
The calibration curve covers the range from 0 to about 1.5 µg/ml.

#### PERFORMANCE CHARACTERISTICS:

BIOPHEN Arixtra® calibrator plasmas allow establishing the calibration curve for the measurement of Arixtra® in plasma, especially with anti-Xa method **BIOPHEN Heparin 3 (ref. 221003) or BIOPHEN Heparin 6 (Ref. 221006)**. The assay is then linear up to about 1.5µg/ml using the manual method or the STA-R instrument.

The calibration curve obtained covers the usual concentrations currently observed during Arixtra® therapy.

**BIOPHEN Arixtra® Control Plasma (ref 224001)** can be used in order to obtain an homogeneous quality control system.

The BIOPHEN Heparin anti-Xa method, used for the measurement of Arixtra® concentrations in plasma, offer a sensitivity threshold of about 0.05 µg/ml.

#### CAUTIONS:

- Like all lyophilised plasmas, the calibration plasmas from the BIOPHEN Arixtra® Calibrator are more or less cloudy after reconstitution. This is due essentially to the lipids that, after lyophilisation, become less soluble and can form a light deposit.
- If necessary, let each vial 10 minutes at room temperature and shake gently before use in order to homogenise the content.
- Reagents must be handled with care, in order to avoid any contamination or activation during use. Any plasma containing a coagulum or contamination must be rejected.

#### REFERENCES:

1. J. Hirsch, "Fondaparinux", BC Decker Inc., Hamilton, 2007.
2. J.M. Walenga, J. Fareed, W.P. Jeske, F.X. Frapaise, R.L. Bick, M.M. Samama, "Development of a Synthetic Heparin Pentasaccharide: Fondaparinux", *Turk J Haematol*, 2002; 19(2):137-150.
3. "Selective factor Xa inhibition with fondaparinux:from concept to clinical benefit", Alexander G.G.Turpie, *European Heart Journal Supplements(2008) 10 (SupplementC),C1-C7.*
4. Laboratory monitoring of new anticoagulants", Donna D.Castellone, and Elizabeth M.VanCott, *Am.J.Hematol*.85:185–187,2010.



# BIOPHEN ARIXTRA® CALIBRATOR Ref 222501

Gamme de plasmas humains, à titre défini en Arixtra®  
pour l'étalonnage des dosages d'Arixtra® par méthode anti-Xa

Pour diagnostic in vitro exclusivement

HYPHEN BioMed

Dernière révision : 22/07/2010

## FRANCAIS

### UTILISATION :

Le coffret Biophen Arixtra® Calibrator est constitué de trois gammes de plasmas humains, lyophilisés, surchargés en Arixtra® (Fondaparinux) et titrés par la technique anti-Xa BIOPHEN Heparin 6 et Biophen Heparin 3. Ce coffret sert à étalonner les méthodes de dosage d'Arixtra®, et a été optimisé avec les réactifs BIOPHEN Heparin 3 ou BIOPHEN Heparin 6, en respectant strictement le protocole opératoire.

### COMPOSITION :

Le coffret Biophen Arixtra® Calibrator contient 3 gammes d'étalonnage en 4 points, allant de 0 à 1.5 µg/ml environ (3 flacons pour chaque concentration, soit 12 flacons au total).

#### CAL1 : Calibrateur 1:

Plasma humain, lyophilisé, ne contenant pas d'Arixtra®.  
3 flacons de 1 ml

#### CAL2 : Calibrateur 2:

Plasma humain, lyophilisé, contenant une quantité connue d'Arixtra®, d'environ 0,50 µg/ml.  
3 flacons de 1 ml

#### CAL3 : Calibrateur 3:

Plasma humain lyophilisé, contenant une quantité connue d'Arixtra®, d'environ 1,0 µg/ml.  
3 flacons de 1 ml

#### CAL4 : Calibrateur 4:

Plasma humain lyophilisé, contenant une quantité connue d'Arixtra®, d'environ 1,50 µg/ml.  
3 flacons de 1 ml

Le taux exact d'Arixtra® pour chaque niveau de calibrateur est indiqué sur le papillon fourni dans le coffret.

#### Nota:

- Chaque poche de plasma humain, utilisée dans la préparation du coffret BIOPHEN Arixtra® Calibrator, provient de donneurs sains. Pour chaque plasma utilisé, la présence de l'antigène HBs, des anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2 et anti-HCV a été recherchée, au moyen de méthodes homologuées, et a été trouvée négative. Néanmoins, aucun test ne permet d'exclure totalement la présence d'agents infectieux. C'est pourquoi les plasmas doivent être manipulés et éliminés avec toutes les précautions requises pour l'utilisation de produits potentiellement infectieux.
- Les plasmas lyophilisés contiennent un bactériostatique comme conservateur.

### CONSERVATION :

Le coffret intact doit être conservé à 2-8°C. Dans leur emballage d'origine, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

**Remarque :** Les études de vieillissement, réalisées à 30°C pendant 3 semaines, montrent que les réactifs peuvent être expédiés à température ambiante, sur une courte période, sans aucun dommage.

### PREPARATION ET STABILITE DES REACTIFS :

#### Préparation :

- Reconstituer chaque flacon d'étalonnage exactement par 1 mL d'eau distillée.
- Bien agiter lors de la reconstitution (vortex) jusqu'à dissolution complète. Laisser stabiliser à température ambiante (18-25°C) pendant 30 min, en agitant de temps en temps.
- Bien homogénéiser avant toute utilisation.

#### Stabilité après reconstitution :

Conservé dans son flacon d'origine, la stabilité du réactif est de :

- 7 jours à 2-8°C.
- 48 heures à température ambiante (18-25°C).
- Ne pas congeler.

#### Précautions :

- Pour assurer une bonne stabilité des réactifs, refermer les flacons après usage, avec leurs bouchons respectifs, ou fermer les micro contenueurs en plastique dans lesquels les plasmas pourraient être transvasés, en fonction du protocole et de l'instrument utilisé.
- Manipuler les réactifs avec les précautions d'usage afin d'éviter toute contamination.
- Il est conseillé d'homogénéiser les plasmas de calibration avant l'emploi, et de façon régulière, afin de les maintenir homogènes au cours du temps.

### EXEMPLE DE VALEURS:

Chaque coffret BIOPHEN Arixtra® Calibrator contient 3 séries de 4 flacons de plasma de calibration avec des concentrations croissantes d'Arixtra®. Les valeurs ci-dessous, obtenues pour un lot de BIOPHEN Arixtra® Calibrator, (lot 92601, déterminé en utilisant le Biophen Heparin avec 1 série bain marie, 1 série ACL7000, et 7 séries STAR) sont fournies uniquement à titre d'exemple :

Calibrateur	Concentration d'Arixtra® (µg/ml)	Intra essai (ACL7000)			Inter essais (BME/ACL7000/STAR)		
		N	SD	CV	N	SD	CV
CAL 1	0	15	na	na	9	na	na
CAL 2	0.53	15	0.02	3.8	9	0.03	6.4
CAL 3	1.06	15	0.02	1.2	9	0.03	3.1
CAL 4	1.56	15	0.02	1.7	9	0.06	3.7

Le taux d'Arixtra® des plasmas de calibration peut varier légèrement d'un lot à l'autre mais est indiqué précisément pour chaque lot, sur le papillon joint. Le taux d'Arixtra® de ces plasmas est déterminé précisément, pour chaque lot, par rapport au Standard Interne de référence, initialement validé par rapport à une préparation fraîche d'Arixtra® de référence, diluée en pool de plasma humain normal citraté.

#### Ces taux ont été déterminés avec les kits Biophen Heparin 3 ou 6.

Ces plasmas d'étalonnage permettent d'obtenir une courbe de calibration allant de 0 à environ 1.5 µg/ml.

### PERFORMANCES :

Les plasmas de calibration du coffret BIOPHEN Arixtra® Calibrator permettent de réaliser une courbe d'étalonnage pour la mesure des taux d'Arixtra® dans le plasma par méthode anti-Xa, BIOPHEN Heparin 3 ou 6 (ref. 221003 ou 221006) : le test est alors linéaire jusqu'à environ 1,5µg/ml en méthode manuelle et sur STA-R.

La courbe de calibration obtenue couvre les concentrations usuellement observées lors des traitements Arixtra®.

Les plasmas BIOPHEN Arixtra® Control Plasma (réf. 224001) peuvent être utilisés comme système homogène de contrôle de qualité.

La méthode BIOPHEN Heparin, utilisée pour mesurer l'Arixtra® dans le plasma, a une sensibilité d'environ 0.05 µg/ml.

### LIMITES :

- Comme tout plasma lyophilisé, les plasmas de calibration du coffret BIOPHEN Arixtra® Calibrator sont plus ou moins troubles après reconstitution. Ce trouble est essentiellement lié aux lipides plasmatiques qui, après lyophilisation, deviennent « moins » solubles et peuvent former un léger dépôt.
- Si nécessaire, laisser les flacons 10 minutes à température ambiante et agiter délicatement avant utilisation pour bien homogénéiser le contenu.
- Eviter toute contamination ou activation du plasma lors de l'utilisation. Tout plasma présentant des coagulums ou des signes de contamination bactériologique ou fongique doit être rejeté.

### REFERENCES :

1. J. Hirsch, "Fondaparinux", BC Decker Inc., Hamilton, 2007.
2. J.M. Walenga, J. Fareed, W.P. Jeske, F.X. Frapaise, R.L. Bick, M.M. Samama, "Development of a Synthetic Heparin Pentasaccharide: Fondaparinux", *Turk J Haematol*, 2002; 19(2):137-150.
3. "Selective factor Xa inhibition with fondaparinux: from concept to clinical benefit", Alexander G.G. Turpie, *European Heart Journal Supplements*(2008) 10 (Supplement C), C1-C7.
4. "Laboratory monitoring of new anticoagulants", Donna D.Castellone, and Elizabeth M.VanCott, *Am.J.Hematol*.85:185-187,2010.