

«СОГЛАСОВАНО»
ЗАО «ФИРМА ГАЛЕН»



С.Б.Ипатов

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор клинических исследований и
дополнительных сервисов Дирекции
ООО «Независимая лаборатория
ИНВИТРО»



Я.Э. Новикова

ДОПОЛНЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по применению медицинского изделия для диагностики in vitro

**«Набор реагентов для количественного определения гликированного
гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in
vitro (CAPI 3 Hb A1c)»,
производства «Себя С.А.» / Sebia S.A.**

№ ИНОКИ 597/2020

sebia

Reagent kit for the quantitative determination of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (CAPI 3 Hb A1c)

Ref №. 2515

Date: January 27, 2021

sebia

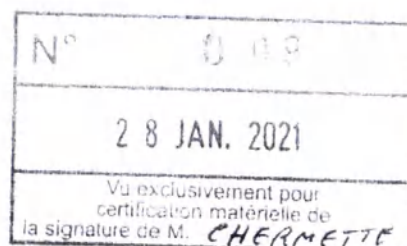
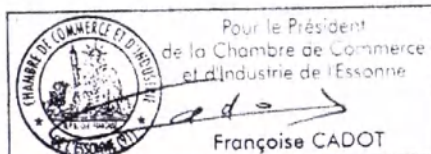
Jean-Marc Chermette
CEO

IVD

CE

2018/12

R_x only



NAME OF THE MEDICAL PRODUCT

Reagent kit for quantitative determination of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (CAPI 3 Hb A1c)

NOTE: Further on, the text may contain "reagent kit", "product", "CAPI 3 Hb A1c kit".

INTENDED USE

For *In Vitro* Diagnostic Use. It is designed for the separation and quantification of glycated fraction of hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis in human whole venous blood. The kit of reagents is used in conjunction with the CAPILLARYS 3 automatic capillary electrophoresis system. It is an auxiliary tool in diagnostics.

FUNCTIONAL PURPOSE.

An auxiliary tool in diagnostics.

Quantitative determination of hemoglobin A1c is effective in monitoring middle-term blood glucose control in diabetic individuals. Quantitative measurement of hemoglobin A1c can be used as an aid in the diagnosis of diabetes mellitus and as an aid in the identification of patients at risk for developing diabetes mellitus.

SAMPLES FOR ANALYSIS

The assay is performed on the hemolysate of whole venous blood samples collected in tubes containing K2EDTA or K3EDTA as anticoagulant.

FIELD OF APPLICATION. INFORMATION ABOUT POTENTIAL CONSUMERS

For *In Vitro* Diagnostic Use. For professional use in clinical-diagnostic laboratories, by qualified personnel in the field of clinical laboratory diagnostics.

Note: Use of the reagents kit was shown in conjunction with the following instruments (including, but not limited to): CAPILLARYS 3 OCTA, CAPILLARYS 3 TERA systems. Please refer to instruction manuals or contact manufacturer's authorized representatives to clarify the possibility of using the reagents kit with other SEBIA capillary electrophoresis systems.

NOTE: In this instruction sheet, the name "CAPILLARYS 3" is used for the SEBIA CAPILLARYS 3 OCTA and CAPILLARYS 3 TERA automated instruments.

PRINCIPLE OF THE TEST

Hemoglobin glycation is a non-enzymatic reaction between the intra-erythrocyte glucose and the N-terminal amino-group of the hemoglobin β chains. This reaction takes place during the entire life of the red blood cells. The rate of glycated hemoglobin formation is related to the glycemia insofar as the intra-erythrocyte glucose

concentration does not depend on insulin but only on the glycemia. It accumulates in red blood cells during the 120 days of their life.

The level of glycated hemoglobin corresponds to the "integration" of all the glycemic variations during the previous weeks. It can be used :

- as an index of diabetes control. This quantification allows to evaluate the middle term efficiency of treatments,
- as an aid in the diagnosis of diabetes mellitus and as an aid in the identification of patients at risk for developing diabetes mellitus.

Electrophoresis is a well established technique routinely used in clinical laboratories for measuring components from body fluids, including HbA1c glycated fraction. Besides the electrophoresis techniques performed on different media, including agarose gel and chromatography, the capillary electrophoresis has been developed to provide complete automation of this testing with fast separation and good resolution. It is defined as a technique of electrokinetic separation carried out in a tube of internal diameter lower than 100 µm filled with a buffer composed of electrolytes. In many aspects, the methodology can be considered as an intermediary type of technique between classical zone electrophoresis and liquid chromatography.

The CAPILLARYS 3 instrument uses the principle of capillary electrophoresis in free solution that is the most common form of capillary electrophoresis. With this technique, charged molecules are separated by their electrophoretic mobility in an alkaline buffer with a specific pH. Separation also occurs according to the electrolyte pH and electroosmotic flow.

The CAPILLARYS 3 instrument performs all sequences automatically to obtain a full hemoglobin profile for measurement of hemoglobin A1c.

The CAPILLARYS 3 instrument has silica capillaries functioning in parallel allowing 8 simultaneous analyses (CAPILLARYS 3 OCTA) or 12 simultaneous analyses (CAPILLARYS 3 TERA and CAPILLARYS 3 TERA TLA) for HbA1c quantification from whole blood sample. A sample dilution with hemolysing solution is prepared and injected by aspiration at the anodic end of the capillary. A high voltage protein separation is then performed and direct detection of the hemoglobins is made at the cathodic end of the capillary at 415 nm, which is the absorbance wave length specific to hemoglobins. Before each run, the capillaries are washed with a wash solution and prepared for the next analysis with buffer.

Direct detection provides accurate relative quantification of individual hemoglobin A1c fraction.

In addition, the high resolution of CAPI 3 Hb A1c procedure allows the quantification of HbA1c, and particularly, even in the presence of labile HbA1c, carbamylated and acetylated hemoglobins, and major hemoglobin variants.

By using alkaline pH buffer, normal and abnormal (or variant) hemoglobins are detected in the following order, from cathode to anode : A2/C, E, S/D, F, A0, other Hb (including minor Hb A1) and then A1c.

The CAPI 3 Hb A1c procedure performed with the CAPILLARYS 3 instrument has been certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

REAGENTS AND MATERIALS SUPPLIED IN THE CAPI 3 Hb A1c KIT

ITEMS	PN 2515
CAPILLARYS Hb A1c Buffer (ready to use)	2 vials, 700 mL each
CAPILLARYS Hb A1c Hemolysing solution (ready to use)	1 vial, 700 mL
Filter CAPILLARYS	4 filters
Package insert	1

During transportation, the kit can be kept without refrigeration (15 to 30 °C) for 15 days without any adverse effects on performance. The shelf life of the reagent kit is determined by the reagent component of the set with the nearest expiration date. The maximum shelf life of the kit is 36 months from the date of manufacture.

FOR OPTIMAL MANAGEMENT OF TRACEABILITY : All reagents from the same kit must be used together.

TO OBTAIN THE EXPECTED PERFORMANCES : The package insert instructions must be observed.

WARNING : Do not use marketed deionized water, such as water for ironing for example (risk of important capillaries damage). Use only water with ultrapure quality, such as injection grade water.

1. CAPILLARYS Hb A1c BUFFER

The vial with the buffer is marked with an RFID (radio frequency) tag for recognition by the instrument and a label with red inscriptions on a white background.

Vial dimensions (LxWxH, mm): (125x65x145) $\pm 5\%$

Cap diameter, mm: 50 $\pm 5\%$

Cap height, mm: 19 $\pm 5\%$

Reagent volume, ml: 700 $\pm 5\%$

Maximum capacity of the vial (ml): 750 ml $\pm 5\%$

Weight of vial with reagent, g: 820 $\pm 5\%$

Empty vial weight, g: 60 $\pm 5\%$

Reagent pH: 9.4 ± 0.5

Composition

Water, 2 (cyclohexylamino) ethanesulfonic acid (CHES), sodium hydroxide, dicarboxyphenylboric acid, sodium chloride, diaminobutane.

Preparation

The buffer is ready to use. It contains : buffer solution pH 9.4 ± 0.5 ; additives, nonhazardous at concentrations used, necessary for optimum performance.

Use

Buffer for analysis of HbA1c with capillary electrophoresis.

Storage, stability and signs of deterioration

Store the buffer refrigerated (between 2 and 8 °C). It is stable until the expiration date indicated on the kit package or buffer vial labels. Avoid storage at room temperature for a long time or close to a window or to a heat source.

DO NOT FREEZE.

IMPORTANT : When stored at 2 – 8 °C and prior to use, it is necessary for the buffer to reach room temperature (15 to 30 °C) ; when it is full, let the buffer vial at room temperature for at least 3 hours prior to use. If this precaution is not respected, the performances of the procedure may be affected.

WARNING : *Do not pre-heat the buffer in hot water.*

After each use, the buffer must imperatively be stored refrigerated (between 2 and 8 °C) without any delay, it is then stable until the expiration date indicated on the buffer vial label.

If the buffer vial is planned to be used within 30 days, it may be stored at room temperature.

Once the buffer vial has been opened and positioned on the CAPILLARYS 3 instrument, it is stable for a maximum of 30 days (accumulated) at room temperature (15 to 30 °C).

IMPORTANT : The accumulated time of the buffer stored at room temperature must not exceed 30 days. This time of 30 day storage takes account of the time for the buffer to come to room temperature.

Discard buffer if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination.

NOTE : *During storage, the buffer may present a slight color without any adverse effects on its performance.*

2. CAPILLARYS Hb A1c HEMOLYSING SOLUTION

The vial with the buffer is marked with an RFID (radio frequency) tag for recognition by the instrument and a label with white inscriptions on a red background.

Vial dimensions (LxWxH, mm): (125x65x145) ±5%

Cap diameter, mm: 50±5%

Cap height, mm: 19±5%

Reagent volume, ml: 700±5%

Maximum capacity of the vial (ml): 750 ml ± 5%

Weight of vial with reagent, g: 820±5%

Empty vial weight, g: 60±5%

Composition

Water, polyethylene glycol octylphenyl ether (Triton X100), ProClin-300.

Preparation

Hemolysing solution is ready to use. It contains : components, nonhazardous at the concentration used, necessary for optimum performance.

Use

To dilute and hemolyze whole blood.

Storage, stability and signs of deterioration

Store hemolysing solution at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C). It is stable until the expiration date indicated on the kit package or hemolysing solution vial label. **DO NOT FREEZE.**

Once the hemolysing solution vial has been opened and positioned on the CAPILLARYS 3 instrument, it is stable for a maximum of 2 months (accumulated). If the hemolysing solution vial is planned to be used for more than 2 months, it must be removed from the instrument after each use and stored at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C), hemolysing solution is then stable until the expiration date indicated on the hemolysing solution vial label.

Discard hemolysing solution if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination.

NOTE : During storage, hemolysing solution may turn yellow without any adverse effects on its performance.

3. FILTER CAPILLARYS**Use**

Disposable filters for filtration of analysis buffer and distilled or deionized water (used for capillaries rinsing).

Filter dimensions (LxWxH, mm): (50x50x25) ± 5%

Packaged filter weight, g: 3,2 ± 5%

Filter diameter, mm: 26 ± 5%

Pore diameter: 5 µm

The filter is made of polypropylene.

IMPORTANT : When kit replacement, change systematically all the filters. Wear clean gloves for handling and installation of filters.

Screw one filter at the connector situated at the extremity of each tube plunging in vials of buffer and distilled or deionized water. When setting filters on the instrument, rinse the connectors and the tubes with distilled or deionized water.

Storage

Before use, store the filters in their sealed package in a dry place at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C).

The procedure and conditions for disposal

Dispose of all kit materials in a safe and acceptable manner that complies with SanPiN 2.1.7.2790-10 and SP 1.3.2322-08. The hazard class of waste when used is B (epidemiologically dangerous) and is subject to disposal (collection of item 4. SanPiN 2.1.7.2790-10), disinfection/neutralization (item 5. SanPiN 2.1.7.2790-10), temporary storage (item 6. SanPiN 2.1.7.2790-10), transportation (item 7. SanPiN 2.1.7.2790-10), accounting and control (item 8. SanPiN 2.1.7.2790-10).

Cardboard boxes and liners, as well as the entire set, after the expiration date or if the packaging is damaged, are disposed of as medical waste of class A (epidemic safe) or as waste of class 5 (practically non-dangerous) in accordance with the criteria of environmental regulation.

Waste generated as a result of operation

Equipment waste presents a mixed hazard, both chemical and biological. Biological risk can be reduced using Sodium hypochlorite solution.

Concentration and contact time:

Final chlorine %	Dilution	Action	Contact time
0,5 %	Dilution 1/5 from a 2.6 % solution	Inactivation of Conventional Transmissible Agents	For at least 15 minutes
	or Dilution 1/20 from a 9.6 % solution	Inactivation of Unconventional Transmissible Agents Group II	For at least 15 minutes
2 %	Dilution 4/5 from a 2.6 % solution or Dilution 1/5 from a 9.6 % solution	Inactivation of Unconventional Transmissible Agents Group III	For at least 1 hour

In practice:

Let a contact time of one night so that the chlorine ions are eliminated on contact with treated medium proteins. After removal of biological risk and without risk of chemical, effluents can be discharged into the sink.

In cases of chemical residue, the user must arrange for special steps to eliminate such waste.

Wastes may be discharged into sewers only if:

- beforehand they are decontaminated with Sodium hypochlorite solution (then chemical hazard only),
- The chlorine residual is below the thresholds of local rejection.

If these thresholds are exceeded, decontaminated waste must be kept in closed and resistant plastic containers hermetically closed and specifically identified, and then properly disposed by a specialized agency.

REAGENTS REQUIRED BUT NOT SUPPLIED

WARNING : See the safety data sheets.

1. Calibrators for electrophoresis Hb A1c - Hb A1c CAPILLARY CALIBRATORS
(registration certificate in Russia PY № ФС 2009/05453 from 25.11.2009)**Composition**

Hb A1c CAPILLARY Calibrators are obtained from pools of human blood samples. They contain stabilizers and preservatives to maintain the stability of the hemoglobin fractions. The calibrators are in a stabilized lyophilized form.

Hb A1c CAPILLARY Calibrator 1 presents a normal HbA1c level and Hb A1c CAPILLARY Calibrator 2 presents an elevated HbA1c level.

Intended use

The Hb A1c CAPILLARY Calibrators 1 and 2 are designed for the calibration and migration control of human glycated hemoglobin A1c quantification with CAPI 3 Hb A1c electrophoresis procedure performed with the CAPILLARYS 3 automated instrument for capillary electrophoresis, in order to achieve results in patient blood samples that are comparable to the DCCT study and traceable to the IFCC reference system.

The recommendations to calibrate are the following :

- **Perform 3 successive series of analyses with both calibrators:**
 - for the first use of the "Hb A1c" analysis program with the CAPILLARYS 3 instrument;
 - after having changed the lot number of calibrators.
- **Perform 1 series of analyses with both calibrators, and then with 1 of the 2 controls, before starting a new analysis sequence :**
 - after having changed the lot number of analysis buffer ;
 - in case of analyses of controls giving HbA1c values outside the expected values (and after having confirmed this deviation by a second analysis of blood controls),
 - after having changed capillaries (whatever the number of replaced capillaries),
 - at least every 2 months.

NOTE : *It is not necessary to calibrate the instrument after having changed the lot number of hemolysing solution.*

Particular case : Calibration after having changed capillaries

- After having changed capillaries (whatever the number of replaced capillaries), perform 1 series of analyses with both calibrators, and then analyze both controls with the CAPILLARYS 3 sample rack No. 0.
- Check, for each analyzed control, that all obtained values fall within the specific range established for each lot of control, that are customized for the instrument (expected range previously established when setting the analyzed lots of controls).
- Check that the value deviation, obtained on each changed capillary is ≤ 0.2 point for control level 1 and ≤ 0.3 point for control level 2 compared to the mean value of the last 3 analyses of each control on each replaced capillary taken individually.
- If the value deviation complies with expected specifications, the instrument can then be utilized for the analyses. If not, perform 2 additional calibrations, and then analyze again both controls.
- Check, for each analyzed control, that all obtained values fall within the specific range established for each lot of control, that are customized for the instrument (expected range previously established when setting the analyzed lots of controls).
- Check that the value deviation, obtained on each changed capillary is ≤ 0.2 point for control level 1 and ≤ 0.3 point for control level 2 compared to the mean value of the last 3 analyses of each control on each replaced capillary taken individually.
- If the value deviation complies with expected specifications, the instrument can then

be utilized for the analyses.

- If the value deviation does not comply with expected specifications (i.e., > 0.2 point for control level 1 and > 0.3 for control level 2), establish again customized values of controls according to the procedure indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Controls.

IMPORTANT :

- For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Calibrator with the CAPILLARYS 3 instrument, it is necessary to use one specific tube designed for blood controls and its corresponding cap (see "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED", Tubes and caps for Controls) and to identify this tube with the corresponding calibrator bar code label.
- Both calibrators must imperatively be analyzed for an effective calibration : the run order of both calibrators is indifferent, but they must be analyzed within the same working day.
- Reconstitute each lyophilized Hb A1c CAPILLARY Calibrator 1 and 2 vial with the volume of distilled or deionized water and according to the procedure indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Calibrators. Mix gently the calibrator vial to dissolve the whole lyophilized blood, ensure that no liquid contacts the cap. Allow to stand for 30 minutes at 2 – 8 °C and mix gently (avoid formation of foam).

NOTE : The precision of the reconstitution volume to be maintained is ± 1.0 %.

- Apply each reconstituted calibrator in a tube designed for blood control.
- Close the tube with its cap.
- Identify the tube with the specific bar code label of the calibrator.
- Place the tube with the calibrator in position No. 1 on the CAPILLARYS 3 sample rack No. 0.
- Slide the sample rack No. 0 into the CAPILLARYS 3 instrument, the analysis starts automatically.
- Enter in the window which appears on the screen the parameters of the analyzed calibrator, indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Calibrators : HbA1c level in mmol/mol, lot number and expiration date, select the number of analyses of the calibrator to perform, according to the indications previously described, and validate.

NOTE : HbA1c concentration is indicated in IFCC unit (mmol/mol).

WARNING : Do not enter the HbA1c level in percentage.

- The results are then automatically considered by the software for the data analysis.

IMPORTANT : For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Calibrator, it is necessary to use one bar code label intended to identify the tube for control which contains the calibrator (close the tube with its specific cap before using it). The software displays the HbA1c value for both calibrators that has been entered by the operator.

Storage, stability and signs of deterioration

See the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Calibrators.

2. Universal control materials kit for the evaluation of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)

Composition

Universal control materials kit for the evaluation of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls) are obtained from pools of human blood samples. They contain stabilizers and preservatives to maintain the stability of the hemoglobin fractions. The controls are in a stabilized lyophilized form.

- 1) Hb A1c CAPILLARY Control 1 presents a normal HbA1c level and
- 2) Hb A1c CAPILLARY Control 2 presents an elevated HbA1c level.

Intended use

The Hb A1c CAPILLARY Controls 1 and 2 are designed for the migration control and quality control of human glycated hemoglobin A1c quantification with CAPI 3 Hb A1c electrophoresis procedure performed with the CAPILLARYS 3 automated instrument for capillary electrophoresis.

The values obtained must fall within the range determined for each batch.

IMPORTANT : For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Control with the CAPILLARYS 3 instrument, it is necessary to use one specific tube designed for blood controls and its corresponding cap (see "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED", Tubes and caps for Controls) and to identify this tube with the corresponding control bar code label.

Determination of customized values for Hb A1c CAPILLARY Controls :

Each laboratory must establish values for Hb A1c CAPILLARY Controls 1 and 2 that are specific for each CAPILLARYS 3 automated instrument according to the procedure indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Controls.

WARNING : *The determination of controls values must always be performed :*

- *after the first calibration of the CAPILLARYS 3 instrument,*
- *after having changed one or many capillaries,*
- *after having changed the lot number of calibrators or controls.*

See the package insert of the Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls.

Quality control :

It is recommended to analyze one of the two controls on whole capillaries as follows :

- after capillaries activation,
- after each calibration of the instrument performed with the Hb A1c CAPILLARY Calibrators,
- after a capillary cleaning sequence with CAPICLEAN.

In routine, it is recommended to analyze the Hb A1c control at the beginning and at

the end of the analysis series, alternating the Control 1 and the Control 2.
In case of a series below 80 analyses : the control that will be analyzed at the beginning of the next series will allow to validate the results for samples from this series.
In the case of a migration shift leading to a non-recognition of fractions, it is recommended to analyze immediately one of the two Hb A1c controls.

- Reconstitute each lyophilized Hb A1c CAPILLARY Control 1 and 2 vial with the volume of distilled or deionized water indicated in the package insert of the Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls. Allow to stand for 30 minutes and mix gently (avoid formation of foam).

NOTE : *The precision of the reconstitution volume to be maintained is ± 1.0 %.*

- Apply each reconstituted control in a tube designed for blood control.
- Close the tube with its cap.
- Identify the tube with the specific bar code label of the control.
- Place the tube with the control in position No. 1 on the CAPILLARYS 3 sample rack No. 0.
- Start the analysis : Slide the sample rack into the CAPILLARYS 3 Instrument.
- In the window which appears on the screen, select the number of analyses of the control to perform and validate.
- The results are then automatically considered by the software for the data analysis.
- Check the concentration levels and percentages for HbA1c fraction obtained from the analyses of controls with established customized values of the instrument. They must fall within the range determined for each batch. If not, calibrate again the instrument with the Hb A1c CAPILLARY Calibrators (see § "Hb A1c CAPILLARY CALIBRATORS").

NOTES :

- *HbA1c concentration displayed by the software is indicated in mmol/mol, without any decimal place according to IFCC recommendations. This decimal place is however considered for the characterization of the sample (as normal sample or sample with elevated HbA1c level), statistics and Levey Jennings charts.*
- *It is recommended to use regularly the "Levey Jennings chart" function of the software to verify the absence of drift of the analysis of controls. In case of drift, perform a calibration of the instrument according to the procedure previously described.*

IMPORTANT : For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Control, it is necessary to use one bar code label intended to identify the tube for control which contains the blood control (close the tube with its specific cap before using it).

Storage, stability and signs of deterioration

See the package insert of the Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls.

WARNING : No test method can provide an absolute assurance of the absence of HIV,

hepatitis B and C or other infectious agents. Therefore, handle the Hb A1c CAPILLARY Controls as a hazardous biological material.

The MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS control kits were obtained from a pool of human donor blood samples. Samples (donors) and materials are tested by analysis methods approved by the FDA and European regulatory organizations:

- against hepatitis B surface antigen ;
- for antibody to HCV ;
- for antibody to HIV1 and HIV2.

3. DISTILLED OR DEIONIZED WATER

Use

For rinsing capillaries in automated instrument for capillary electrophoresis CAPILLARYS 3, SEBIA.

It is recommended to use filtered distilled or deionized water (on a filter with a porosity $\leq 0.45 \mu\text{m}$) and with a conductivity lower than $3 \mu\text{S/cm}$, which corresponds to a resistivity higher than $0.33 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$.

To prevent microbial proliferation, change the water every day.

IMPORTANT : Before filling the rinse container, it is recommended to wash it with plenty of distilled or deionized water.

4. CAPICLEAN (registration certificate in Russia PY № ФСЗ 2009/05453 from 25.11.2009)

Composition

The vial of CAPICLEAN concentrated solution contains: proteolytic enzymes, surfactants and additives nonhazardous at concentrations used, necessary for optimum performances.

Use

For sample probe cleaning in automated instrument for capillary electrophoresis CAPILLARYS 3, SEBIA, during the CAPICLEAN cleaning sequence.

IMPORTANT :

- When less than 500 samples are analyzed within a week, launch a CAPICLEAN cleaning sequence at least once a week.
- When less than 500 samples are analyzed within a day but more than 500 samples are analyzed within a week, launch a CAPICLEAN cleaning sequence after every 500 analyses.
- When more than 500 samples are analyzed within a day, launch a CAPICLEAN cleaning sequence once a day.

See the instruction sheets of CAPILLARYS 3 CAPICLEAN and the instruction manual of CAPILLARYS 3, SEBIA.

Storage, stability and signs of deterioration

Store CAPICLEAN refrigerated (between 2 and 8 °C). It is stable until the expiration date indicated on the vial label. DO NOT FREEZE. Precipitate or combined particles in suspension (flocules) may be observed in the CAPICLEAN vial without any adverse effects on its utilization. Do not to dissolve this precipitate or these particles. It is

recommended to collect only the supernatant.

5. SODIUM HYPOCHLORITE SOLUTION (for sample probe cleaning)

Preparation

Prepare a sodium hypochlorite solution (2 % to 3 % chloride) by diluting 250 mL 9.6 % chloride concentrated solution to 1 liter with cold distilled or deionized water.

Use

For the sample probe cleaning in the CAPILLARYS 3 Instrument, SEBIA (weekly maintenance in order to eliminate adsorbed proteins from the probe).

See the CAPILLARYS 3 instruction manual, SEBIA.

Storage, stability and signs of deterioration

Store the working chlorinated solution at room temperature (15 to 30 °C) in a closed container, it is stable for 3 months. Avoid storage in sunlight, close to heat and ignition source, and to acids and ammonia.

6. WASH SOLUTION (registration certificate in Russia PY № ФС3 2009/05453 from 25.11.2009)

Preparation

The vial of the stock wash solution should be diluted up to 750 mL with distilled or deionized water. After dilution, the wash solution contains an alkaline solution pH ≈ 12.

Use

For washing the capillaries after electrophoretic separation.

IMPORTANT :

- When wash solution vial replacement, change systematically the filter. Wear clean gloves for handling and installation of the filter.
- Before placing the wash solution vial in the instrument, it is recommended to wash the connector and the tube with plenty of distilled or deionized water to avoid salts deposit.
- Screw the filter at the connector situated at the extremity of the tube plunging in the wash solution vial.

Storage, stability and signs of deterioration

Store the stock and working wash solutions in closed containers at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C). The stock wash solution is stable until the expiration date indicated on the kit or wash solution vial label.

Working wash solution is stable for 3 months.

After dilution and immediate installation of the vial in the instrument, the solution is stable for 3 months (if the working wash solution is stored out of the instrument before use, this time of 3 month storage must take into account the time during which the solution is stored outside the instrument). Discard working wash solution if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination.

7. SALINE

Preparation

Make 0.15 M (0.9 g/dL) NaCl solution in distilled or deionized water.

Use

To wash red blood cells from samples (see § Sample preparation, Particular cases).

Storage, stability and signs of deterioration

Store saline at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (2 - 8 °C).

Discard after 3 months or if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination. For longer storage periods, add sodium azide, 0.1 g/dL.

NOTES :

The assays that were performed for the validation of reagents demonstrated that, for the different solutions and using an adapted equipment for the reconstitution volume, a variation of $\pm 5\%$ on the final volume has no adverse effect on the analysis.

The distilled or deionized water used to reconstitute solutions, must be free of bacterial proliferation and mold (use a filter $\leq 0.45\ \mu\text{m}$) and have a conductivity lower than 3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, which corresponds to a resistivity higher than 0.33 $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$.

EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED

1. System of automatic capillary electrophoresis CAPILLARYS 3, in variants:

A. CAPILLARYS 3 OCTA, ref. 1245;

B. CAPILLARYS 3 TERA, ref. 1246;

connected to the computer with installed data processing software PHORESIS.

2. Sample racks supplied with automatic capillary electrophoresis instrument CAPILLARYS 3:

- CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE RACKS

- CAPILLARYS 3 & MC CALIBRATORS / CONTROLS RACK (Sample rack No. 0)

- CAPILLARYS 3 & MC SHUTDOWN RACK.

3. CAPILLARYS 3 & MC SWITCH RACK FOR HbA1c, to launch automatically a technique change to HbA1c procedure on the CAPILLARYS 3 instrument.

4. CAPILLARYS 3 & MC CAPILLARY BLOOD RACKS, SEBIA, for the analysis of samples with a volume comprised between 20 and 100 μL on the CAPILLARYS 3 instrument.

5. CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES RACKS, SEBIA, for the analysis of samples with a volume comprised between 100 and 400 μL on the CAPILLARYS 3 instrument

6. Water Container

7. Wash Container

8. Waste Container internal

9. CAPI 3 REAGENT CUPS, SEBIA, to prepare biological samples to analyze with the automated instrument. One reagent cup is intended for the analysis of 8 samples with CAPILLARYS 3 OCTA and 12 samples with CAPILLARYS 3 TERA

WARNING : After use, reagent cups with biological samples have to be handled with care. When the analysis is completed, reagent cups must be discarded with biological waste products and they must NEVER be reused.

Storage : Before use, store the reagent cups in their sealed package in a clean and dry place and at a temperature comprised between 2 and 30 °C.

10. CAPI 3 BINS FOR USED REAGENT CUPS, SEBIA, for automated collection of used reagent cups in CAPILLARYS 3 OCTA and CAPILLARYS 3 TERA. To place at the location intended for this purpose.

WARNING : Bins containing used reagent cups with biological samples have to be

handled with care.

11. Collection tubes for samples with K2EDTA or K3EDTA as an anticoagulant, 11 – 13 mm in diameter with appropriate caps (maximum allowed length of the tube with a cap: 91 mm, maximum allowed diameter of the cap: 17 mm). Examples of collection tubes tested with the instrument:

- Vacutainer® BD 13 x 75 mm tubes (registration certificate in Russia PY № P3H 2013/1139 from 14.05.2015):
 - length of the tube: 75 mm; length of the tube with cap: 81 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 16.5 mm,
- Terumo® Venosafe 5 mL tubes (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2009/03973 from 18.03.2009):
 - length of the tube: 75 mm; length of the tube with cap: 80 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 15 mm,
- Greiner® Bio-one Vacuette 1, 2, 3 or 4 mL 13 x 75 mm tubes (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2011/09314 from 09.03.2011):
 - length of the tube: 75 mm; length of the tube with cap: 82 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 17 mm,
- Sarstedt® S-Monovette 2.6, 2.7 or 3.4 mL tubes (registration certificate in Russia PY № 2009/04702 from 13.09.19):
 - maximal length of the tube: 75 mm; maximal length of the tube with cap: 91 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 16 mm,
- Kobe Labortechnik® Primavette S 2.6 mL tubes (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2010/08230 from 13.11.2010):
 - length of the tube: 66 mm; length of the tube with cap: 80 mm,
 - diameter of the tube: 11.5 mm; diameter of the tube with cap: 14 mm,
- Sarstedt® S-Monovette 2.7 mL tubes (registration certificate in Russia PY № 2009/04702 from 13.09.19):
 - length of the tube: 66 mm; length of the tube with cap: 82 mm,
 - diameter of the tube: 11 mm; diameter of the tube with cap: 13 mm

12. Tubes and caps for Controls, SEBIA: conical tubes and their caps to analyze calibrators, blood controls and samples with a low volume (see § Sample preparation, Particular cases), with the CAPILLARYS 3 instrument.

WORKING WITH SAMPLES FOR ANALYSIS

Sample collection and storage

Fresh anticoagulated whole venous blood samples collected in tubes containing K2EDTA or K3EDTA as anticoagulant are recommended for analysis. Blood must be collected according to established procedures used in clinical laboratory testing.

Samples can be stored for 7 days maximum between 2 and 8 °C or 72 hours maximum at room temperature (between 15 and 30 °C). For longer storage, samples can be frozen at - 70 / - 80 °C within 8 hours of collection without any preparation.

Frozen blood samples are stable for 3 months maximum at - 70 / - 80 °C.

IMPORTANT : For optimal storage of blood samples, store them at - 70 / - 80 °C. Do

not store at - 20 °C.

Sample storage may induce hemoglobin degradation and then, the electrophoretic pattern may be affected by degradation products (as artefacts). When analyzing such samples, an additional fraction may migrate particularly :

- more cathodically than Hb A2 and / or,
- more cathodically than Hb A0 (between Hb A0 and Hb A2) and / or,
- more anodically than Hb A0 (in the "other Hb A" migration position). In such cases, the HbA1c value is not affected.

Sample preparation

- Use directly whole venous blood samples.
- Check that all the tubes contain 800 µL minimum of blood and are perfectly closed.
- Vortex for 5 seconds blood samples stored at 2 – 8 °C for one week or stored at - 70 / - 80 °C.

WARNING : The tubes must be closed with their corresponding caps designed for the CAPI 3 Hb A1c procedure with the CAPILLARYS 3 instrument (see EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED).

Particular cases :

Analysis of samples with a low volume :

The following table presents the tubes and sample racks to use according to the minimum volume of sample to analyze.

	STANDARD TUBE	STANDARD TUBE (EXCEPT FOR Sarstedt S- Monovette tubes)	TUBES AND CAPS FOR CONTROLS (conical tubes)	
	CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE RACKS	CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES RACKS	CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE RACKS	CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES RACKS
Minimum volume of sample needed for the CAPI 3 Hb A1c analysis	800 µL	300 µL (1)	400 µL (2)	100 µL (3)
Handling	No handling of the sample --> complete traceability	No handling of the sample --> complete traceability	Apply a minimum of 400 µL of sample in a conical tube	Apply a minimum of 100 µL of sample in a conical tube

(1) Analysis of samples with a volume comprised between 300 and 800 µL (EXCEPT for Sarstedt S-Monovette tubes) :

- Place the capped tube with whole blood sample to analyze (at least 300 µL) on a CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES rack.
- Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument.

WARNING : Do not use Sarstedt S-Monovette collection tubes on a CAPILLARYS 3 LOW VOLUMES rack (important risk of instrument and tube damage). For samples with a volume below 800 µL in this type of tube, follow the procedure that corresponds to the

volume to analyze.

(2) Analysis of samples with a volume comprised between 400 and 800 μL :

- Vortex for 5 seconds the whole venous blood sample to analyze.
 - Apply in a conical tube for control the whole blood sample (at least 400 μL) and cap the tube.
 - Identify the tube with the specific bar code label of the sample.
 - Place the tube on a CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE rack.
 - Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument at the beginning of an analysis series.
- NOTE : It is recommended to gather samples with a volume comprised between 400 and 800 μL on the same sample rack and analyze them at the beginning of an analysis series. Mix well the sample applied in a conical tube for the analysis before sliding the sample rack into the automated instrument. Without any bar code label on the conical tube, the sample cannot be identified.*

(3) Analysis of samples with a volume comprised between 100 and 300 μL :

- Vortex for 5 seconds the whole venous blood sample to analyze.
 - Apply in a conical tube for control the whole blood sample (at least 100 μL) and cap the tube.
 - Identify the tube with the specific bar code label of the sample.
 - Place the tube on a CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES rack.
 - Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument at the beginning of an analysis series.
- NOTE : It is recommended to gather samples with a volume comprised between 100 and 300 μL on the same sample rack and analyze them at the beginning of an analysis series. Mix well the sample applied in a conical tube for the analysis before sliding the CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES rack into the automated instrument. Without any barcode label on the conical tube, the sample cannot be identified.*

(4) Analysis of samples with a volume comprised between 20 and 100 μL :

- Vortex for 5 seconds the whole blood sample to analyze.
- Apply 20 μL of whole blood sample in a tube "A1C/CE LOW VOLUME SAMPLE COLLECTION TUBE" and cap the tube.
- Vortex the tube for 5 seconds.
- Identify the tube with the specific bar code label of the sample.
- Place the tube on a CAPILLARYS 3 & MC CAPILLARY BLOOD rack.
- Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument.
- When the analysis is completed, discard the tube with biological waste (a second analysis of the sample cannot be performed with the remaining sample).

Analysis of red blood cells :

Prepare red blood cells according to the following procedure :

- Centrifuge the whole blood to obtain a red blood cells pellet.
- Remove the plasma and measure the volume of plasma removed.
- Wash the red blood cells 3 times with 10 volumes of saline (centrifuge after each

washing step).

- Discard the excess of saline over the red blood cells pellet.
- Apply the red blood cells in a conical tube for control.
- Mix the red blood cells with a volume of saline equal to the volume of removed plasma (minimal final volume of sample = 1 mL).
- Cap the tube.
- Vortex for 5 seconds.
- Perform the analysis of this sample according to the standard procedure.

NOTE : Identify the conical tube. Without any bar code label on the conical tube, the sample cannot be identified.

Samples to avoid

- Avoid coagulated blood samples.
- Avoid aged, improperly stored blood samples ; the automated hemolysis of samples may be disturbed by viscous aggregates in red blood cells that affect the collection of the sample by the probe. Important hemoglobin degradation products (as artefacts) may also affect the electrophoretic pattern and additional fractions may migrate particularly more cathodically than Hb A2 and / or more cathodically than Hb A0 (between Hb A0 and Hb A2) and / or more anodically than Hb A0 (in the "other Hb A" migration position).
- Do not analyze directly tubes containing less than 800 µL of blood sample, the analysis should be affected.

PROCEDURE

The CAPILLARYS 3 instrument is a multiparameter instrument for hemoglobins analysis on parallel capillaries. The hemoglobins assay uses 8 or 12 capillaries to run the samples. The sequence of automated steps is as follows :

- sample racks identification by RFID (Radio Frequency Identification),
- bar code reading of sample tubes (for up to 8 tubes),
- mixing of blood samples before analysis,
- sample hemolysis and dilution from primary tubes into reagent cups,
- capillary washing,
- injection of hemolyzed samples,
- hemoglobin separation and direct detection of the separated hemoglobins on capillaries.

The manual steps include :

- placement of sample tubes (with caps) in sample racks,
- placement of racks on the CAPILLARYS 3 instrument,
- removal of sample racks and sample tubes after analysis,
- removal of bins for used reagent cups.

PLEASE CAREFULLY READ THE CAPILLARYS 3 INSTRUCTION MANUAL.

1. PREPARATION OF ELECTROPHORETIC ANALYSIS

1. Switch on CAPILLARYS 3 instrument and computer.
2. ~~Wait until the instrument is completely initialized.~~
3. Start the PHORESIS software installed on the computer for data processing.
4. The CAPI 3 Hb A1c kit is intended to run with "HbA1c" analysis program from the CAPILLARYS 3 instrument. To select "HbA1c" analysis program and place the CAPILLARYS Hb A1c buffer and hemolyzing solution vials in the instrument, please read carefully the CAPILLARYS 3 instruction manual. If necessary, place the vial with the reconstituted wash solution in the instrument.
5. The sample rack contains 8 positions for sample tubes. Place up to 8 capped sample tubes with whole blood on each sample rack ; the bar code of each tube must be visible in the openings of the sample rack.
6. Take a pack of new reagent cups by holding the handle and place it on the automated loading system for cups of CAPILLARYS 3 ; then, remove the flange (a message will be displayed when reagent cups are missing).
7. Place a new bin for used reagent cups into the CAPILLARYS 3 instrument at the location intended for this purpose.
8. Slide the sample rack(s) into the CAPILLARYS 3 instrument through the opening in the right side of the instrument. Up to 15 sample racks can be introduced successively and continuously into the instrument.

NOTES :

- *When analyzing a control blood sample, it is advised to use specific conical tubes for control bloods and their corresponding caps, and a rack No. 0 for controls or a sample rack.*
 - *Do not analyze blood samples on a sample rack No. 0, the analysis should be affected.*
9. Remove analyzed sample racks from the plate on the left side of the instrument.
 10. If necessary, take off carefully the bin containing used reagent cups and discard it.
- WARNING : Bins containing used reagent cups with biological samples have to be handled with care.**

DILUTION - MIGRATION - DESCRIPTION OF THE AUTOMATED STEPS

1. Sample rack identification by RFID.
2. Bar codes are read on primary sample tubes.
3. Mixing of tubes.
4. Samples are diluted in hemolysing solution and the sample probe is rinsed after each sample.
5. Capillaries are washed.
6. Diluted samples are injected into capillaries.
7. Migration is carried out under constant voltage for about 9 minutes and the temperature is controlled by Peltier effect.
8. Hemoglobins are detected directly by scanning at 415 nm and data of the obtained

hemoglobin electrophoretic pattern are transmitted from the instrument to the computer equipped with the software for data processing.

II. RESULT ANALYSIS

At the end of each analysis, the corresponding data are transmitted by the instrument to the software for data processing and a hemoglobin electrophoretic profile appears on the screen of the computer. Relative quantification of individual HbA1c fraction is performed automatically.

The HbA1c concentrations are standardized and indicated in percentages (with one decimal place) and in mmol/mol (without any decimal place) according to IFCC recommendations (Ragnar Hanas et al, 2010).

NOTE : As the sample is characterized as normal or with elevated HbA1c level using the real value of HbA1c concentration in mmol/mol (whole number calculated by the software for the data analysis), a discordance may appear for HbA1c levels close to the threshold value.

The identification of normal blood samples and of blood samples with elevated HbA1c level is automatically performed and the profiles can be distinguished in the curve review window of patterns by a blue color for normal samples and a orange color for samples with elevated HbA1c level :

- Normal blood samples, with "normal" HbA1c concentration lower than 42 mmol/mol (6.0 %) or equal are indicated in blue color.
- Blood samples with elevated HbA1c concentration, higher than 42 mmol/mol (6.0 %), are indicated in orange color.

Electrophoretic patterns with abnormality (such as an additional fraction or deletion of a normal fraction among HbA1c, Other Hb A, Hb A0 and Hb A2 fractions) are indicated in purple color with "Atypical profile" and "Hb A1c (*)" indications.

Patterns are automatically adjusted with regard to Hb A0 fraction to facilitate their interpretation.

The following table presents the warning and message signals that are displayed and the procedures to follow according to the analyzed sample :

When a sample has a Hb A2 percentage higher than 3.0 %, an exclamation mark is displayed near the name of the fraction ("Hb A2 !"). Then, a beta thalassemia syndrome, that could affect the HbA1c synthesis, may be suspected (case of physio- pathological interference). It is recommended to analyze the sample with the HEMOGLOBIN(E) procedure to verify the Hb A2 percentage and to study the patient's clinical data. However, the HbA1c quantification represents a useful relative follow up index for the same patient.

Warning signal	▲	▲	▲	"Atypical profile" (presence of an additional fraction or deletion of a normal fraction)	▲
Analyzed sample	HbA1c value outside specifications for calibrators	No detection of Hb A0 and/or HbA1c fraction	Insufficient optical density for Hb A0 fraction		HbA1c value outside the expected value for controls analyzed with the Quality Control (QC) mode
Calibrators identified with bar code labels	Warning message: "analysis of the calibrator not in conformity": analyze a control blood with a sample rack No. 0 or repeat the calibration [in case of invalid calibration on one (or many) capillary(ies), the capillary(ies) is(are) deactivated, the HbA1c level is then not displayed].				/
Controls identified with bar code labels	/	No HbA1c value displayed	/	/	With the Quality Control mode: "+" identification according to the HbA1c level compared to the customized values entered by operator.
	/	Warning message: "analysis of the control not in conformity": 1. repeat the analysis with a sample rack No. 0 using the same vial, 2. repeat the analysis with a new vial, 3. call SEBIA Technical Service if the failure is confirmed.			With the Quality Control mode, if warning message "analysis of the control not in conformity" is displayed, repeat calibration.
Blood sample from patient	No HbA1c value displayed (when should be on HbA1c and/or on Hb A0)	Suspect the presence of a Hb variant or a failure in the adjustment of the electrophoretic patterns, repeat the analysis for confirmation.	Warning message: "too low OD" (< 0.06) for a blood sample that is not abnormal, repeat the analysis: If the result is confirmed, the HbA1c level can be reported.	"atypical profile" and "HbA1c (*)": suspect the presence of a Hb variant.	/

PLEASE CAREFULLY READ THE PHORESIS INSTRUCTION MANUAL.

III. END OF ANALYSIS SEQUENCE

At the end of each analysis sequence, the operator must initiate the "shut down" procedure of the CAPILLARYS 3 instrument in order to store capillaries in optimal conditions.

IV. FILLING OF REAGENT CONTAINERS AND MANAGEMENT OF DISPOSABLES

The CAPILLARYS 3 instrument has an automatic control for reagents (by using RFID labels) and for disposables (reagent cups and bins for used cups).

IMPORTANT : It is necessary to respect the designed position for wash solution, rinse and waste containers.

On the screen of the CAPILLARYS 2 instrument, the "Main compartment" menu for reagents management displays information when it is necessary to perform one of the following tasks :

- place a new buffer vial and / or,
- place a new hemolysing solution container and / or,
- fill the container with working wash solution and / or,
- fill the container with filtered distilled or deionized water for rinsing capillaries and / or,
- empty the waste container.

WARNING : Do not use marketed deionized water, such as water for ironing for example (risk of important capillaries damage). Use only water with ultrapure quality, such as injection grade water.

IMPORTANT : Before filling the rinse container, it is recommended to wash it with plenty of distilled or deionized water.

PLEASE CAREFULLY READ THE CAPILLARYS 3 INSTRUCTION MANUAL.

QUALITY CONTROL

See "REAGENTS REQUIRED BUT NOT SUPPLIED", § "Hb A1c CAPILLARY CONTROLS".

Universal control materials kit for the evaluation of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)

WARNING : When controls values fall out of the customized values range, the samples analyzed on the affected capillary(ies), since the last validated quality control, must be analyzed again.

IMPORTANT : For optimal use of the blood controls analyzed with the CAPILLARYS 3 instrument, it is necessary to use the specific conical tubes for controls and their corresponding caps (see "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED") and the bar code labels intended to identify the tubes for controls that contain the blood control to analyze.

RESULTS

Values

Direct detection at 415 nm in capillaries yields relative concentrations (percentages) of individual hemoglobin zones, and specially the calibrated HbA1c concentration.

HbA1c threshold value for diagnosis of diabetes mellitus :

Refer to the current local specific guidelines for the cutoff of HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus.

Hemoglobin A1c expected value range was cited from the American Diabetes Association (Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care 2017, 40 (Suppl. 1)).

The American Diabetes Association's (ADA) most recent Clinical Practice are :

Category	HbA1c Range (IFCC)	HbA1c Range (NGSP/DCCT)
Normal	< 39 mmol/mol	< 5.7 %
Prediabetes (increased risk for diabetes)	39 mmol/mol 47 mmol/mol	5.7 % - 6.4 %
Diabetes	≥ 48 mmol/mol	≥ 6.5 %

The expected HbA1c range for non-diabetic adults is 20 – 42 mmol/mol or 4.0 – 6.0 %. However, each laboratory should check (or establish) the reference range and HbA1c goal in their country of business taking into account sex, age, ethnicity and individual patient situation.

WARNING : The HbA1c value obtained for a sample that presents a hemoglobin variant cannot be compared to the HbA1c normal value to make a diagnosis. Actually, according to IFCC and NGSP recommendations, the normal value has been established for individuals without any hemoglobinopathy. For an atypical sample (with a variant), this HbA1c normal value is not displayed by the software but HbA1c quantitative determination represents a useful relative follow up index for the same patient.

Interpretation

See **ELECTROPHORETIC PATTERNS**.

Interferences

NOTE : The common interfering factors with the HbA1c quantitative determination were evaluated in studies based on the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI - USA) EP7-A2 guideline "Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition".

The results are summarized below :

- No interference with the CAPI 3 Hb A1c procedure was detected due to the blood sample's high concentration of the following interfering factors tested at levels equal to the concentrations listed below :

Interfering factor	Concentration	Specification
Bilirubin	70 mg/dL (1197 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
D-glucose	1000 mg/dL (55 mM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Total Protein	149.5 g/L	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Triglycerides	3.58 g/dL (40.9 mM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Urea	265 mg/dL (44.2 mM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Rheumatoid factor	1294 IU/mL	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Acetylsalicylic acid	1000 mg/dL (55.56 mM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Acetylcysteine	200 mg/dL (12.3 mM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Ascorbic acid	300 mg/dL (17045 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Glybenclamide	3 mg/dL	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Ampicillin-Na	1000 mg/dL (28653 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Acetaminophen	200 mg/L (1325 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Cefoxitin	2500 mg/dL (58548 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Doxycycline	50 mg/dL (1123.6 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Levodopa	40 mg/dL	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Metformin	5 mg/dL	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Methyldopa	40 mg/dL (1896 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Metronidazole	200 mg/dL (11696 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Heparin	5000 U/L	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Ibuprofen	500 mg/L (2427 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Phenylbutazone	400 mg/L	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Cyclosporine	5 mg/L	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Rifampicin	70 mg/L (85.1 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Theophylline	100 mg/L (556 µM)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
HbA1a+b	0.20 mg/mL	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Glycated albumin	2.2 mg/mL	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Carbamylated hemoglobin	7.2 % (8.1 mg/mL)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Labile HbA1c	20.8 % (20.0 mg/mL)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Acetylated hemoglobin	3.6 % (4.2 mg/mL)	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Hb S	40.8 %	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Hb C	37.6 %	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Hb D	41.3 %	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Hb E	26.8 %	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Hb F	23 %	Mean relative deviation ≤ 7.0 %
Hb A2	7.8 %	Mean relative deviation ≤ 7.0 %

Hemoglobin derivatives and cross reactants:

- No interference with the CAPI 3 Hb A1c procedure was detected due to the presence of carbamylated hemoglobin (≤ 8.1 mg/mL or 7.2 %), HbA1a+b (≤ 0.20 mg/mL) and

labile HbA1c (≤ 20.0 mg/mL or 20.8 %).

- Acetylated hemoglobin may migrate in minor hemoglobins migration zone, no interference has been observed with HbA1c fraction quantification due to the presence of acetylated hemoglobin (≤ 4.2 mg/mL or 3.6 %).
- No interference with the CAPI 3 Hb A1c procedure was detected due to the presence of glycated albumin (≤ 2.2 mg/mL).

Analysis with hemoglobin variants:

- Levels of Hb F up to 23 % in the blood sample do not interfere with HbA1c fraction quantification, a result is reported by the software when the Hb F level is higher than 23 % along with a warning message "Atypical profile – Possible quantitative interference if Hb F or variant > 23 %".
- Levels of Hb A2 up to 7.8 % in the blood sample do not interfere with HbA1c fraction quantification.
- No interference has been observed with HbA1c fraction quantification due to the presence of major abnormal hemoglobins Hb S (≤ 40.8 %), Hb C (≤ 37.6 %), Hb D (≤ 41.3 %) and Hb E (≤ 26.8 %). However, due to the number of variants, the presence of another hemoglobin variant may be observed in the HbA1c migration zone; in the case of a shoulder on HbA1c, no result will be reported by the software (as in presence of Hb Bart's).
- Glycated forms of common hemoglobin variants (Hb S, Hb C, Hb D or Hb E for example) co-migrate with Hb A0 fraction or minor Hb A1 fractions ("other Hb A" fraction) without any modification of the HbA1c result.
- Some hemoglobin variants may appear as a shoulder of Hb A0 fraction that may not be detected by the software. Only a visual examination of the electrophoretic pattern allows the detection of this shoulder. It is necessary to analyze the hematologic state and to perform complementary studies in order to confirm the presence of a variant.
- In addition, among variants which migrate close to Hb A0, or joined with Hb A0, some of them may show an additional fraction ("X1c") that migrates separately from HbA1c. The electrophoretic pattern will be identified as "Atypical profile". Do not report any HbA1c result in that case.
- When analyzing samples without any Hb A (from homozygous patients or with heterozygous variants S/S or S/C, for example) and when Hb F is present, it may be confused with Hb A0 due to their similar migration positions. No HbA1c result will be reported by the software due to the absence of HbA1c in this kind of sample.
- Some hemoglobin variants (for example J Baltimore) can migrate close enough to the HbA1c fraction to disturb the quantification (underestimation due to insufficient return to baseline). If a result is reported, this result will be labeled as "Atypical Profile" and should be reviewed by the operator.
- Individuals with recent significant blood loss exhibit falsely low HbA1c values due to a higher fraction of young erythrocytes.

- Abnormal life span of red blood cells, as found in hemolytic anemias, polycythemia or postsplenectomy, may affect the levels of HbA1c. However, the values represent a useful relative follow up index for the same patient.
- For some patients, the migration speed of the samples may be accelerated causing a shift of the profile that may result in a non-recognition of the fractions (this may be observed in some cases of patients with hyperleukocytosis for example). It is then recommended to wash the red blood cells and to re-analyze the samples according to the standard procedure (see § Sample preparation, Particular cases).

Limitations

- See SAMPLES FOR ANALYSIS.
- Analyze only blood samples contained in collection tubes indicated in the paragraph "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED" or tubes with equivalent dimensions approved for clinical assays. Call SEBIA technical service for further information on these devices.
- Do not analyze directly tubes containing less than 800 µL of blood sample.
- Avoid aged, improperly stored blood samples ; important degradation products (or artefacts) may affect the electrophoretic pattern after 7 days storage. When analyzing such samples, additional fractions may migrate particularly more cathodically than Hb A2 and / or more cathodically than Hb A0 (between Hb A0 and Hb A2) and / or more anodically than Hb A0 (in the "other Hb A" migration position).
- After 10 days storage, viscous aggregates composed in red blood cells may appear, they must be discarded before analysis.
- In some blood samples from A / C heterozygous patients with Hb F, the Hb A0

fraction may be quantified with Imprecision.

- Due to the resolution and sensitivity limits of zone electrophoresis, it is possible that HbA1c may not be quantified in presence of all hemoglobin variants with this method.
- The CAPI 3 Hb A1c kit should not be used:
 - for "Point-of-Care" use,
 - in monitoring daily glucose control,
 - to replace daily home testing of urine and blood glucose levels,
 - to replace glucose testing in pediatric patients, pregnant women, or patients with Type 1 diabetes,
 - for analyzing samples from patients with total hemoglobin levels of less than 2.9 or greater than 30.5 g/dL and any hemoglobinopathies that may interfere,
 - to diagnose diabetes during pregnancy or to diagnose gestational diabetes. HbA1c reflects the average blood glucose levels over the preceding 3 months (the average life of a red blood cell), and therefore may be falsely low during pregnancy or any other condition
 - associated with recent onset of hyperglycemia and/or decreased red cell survival,
 - to diagnose diabetes in patients with the following conditions:
 - any condition that alters the life span of the red blood cells, including recent blood loss, transfusion, significant iron deficiency, hemolytic anemia (including hereditary spherocytosis) or other hemolytic diseases, hemoglobinopathies and thalassemias, as the altered red blood cell turnover interferes with the relationship between mean blood glucose and HbA1c values,
 - malignancies or severe chronic hepatic and renal disease.
- In cases of rapidly evolving Type 1 diabetes, the increase of HbA1c values might be delayed compared to the acute increase in glucose concentrations. In these conditions, diabetes mellitus must be diagnosed based on plasma glucose concentration and/or the typical clinical symptoms.
- A significant negative interference has been observed with fetal hemoglobin (Hb F) concentrations > 23 %. HbA1c results are invalid for patients with high amounts of Hb F (> 23 %) including those with known Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin.

Troubleshooting

In case the test fails to perform while the instruction for the preparation and storage of materials, and for the procedure were carefully followed, contact the technical support service of the authorized representative of the manufacturer: ZAO "FIRM GALEN", Russia, 117420, Moscow, Nametkina str., 8, p. 1, floor 4, office 414, galen@galen.ru

PERFORMANCE DATA

	Parameter	Specification
1.	Coefficient of variation:	
1.1.	Repeatability, CV, %	CV ≤ 2%
1.2.	Reproducibility CV, %	CV ≤ 3%
1.3.	Acceptable variation of results for parallel definitions of the same sample by different products of the same lot, %	Acceptable variation ≤ 1,0
2.	Test of "opening», %	+/- 10% of the calculated value
3.	Linearity	In the range of total hemoglobin concentrations from 2.9 g/dl to 30.5 g/dl, the determination result should not differ from the assigned value by more than +/-10%

Accuracy

The concordance study of the CAPI 3 Hb A1c procedure performed with the CAPILLARYS 3 instrument was evaluated in a study based on the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI - USA) EP09-A2 guideline "Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition (Interim Revision)".

The results for HbA1c concentrations (mmol/mol) and percentages (%) were analyzed using statistical tools recommended by CLSI.

The levels of HbA1c were measured in 152 blood samples, including samples with normal and elevated HbA1c levels, both by electrophoretic separations obtained with the CAPI 3 Hb A1c procedure on the CAPILLARYS 3 instrument and a commercially available high-performance liquid chromatography technique for HbA1c quantification that is NGSP standardized.

The measured values of HbA1c concentrations and percentages from both procedures were analyzed by a linear regression statistical procedure. The results of linear regression analysis are tabulated below ($y = \text{CAPI 3 Hb A1c}$), the sensibility and specificity of the CAPI 3 Hb A1c procedure compared to the reference procedure have been calculated using the recommended method (Wendling, 1986):

HbA1c	Correlation coefficient	y-Intercept	Slope	Range of values CAPI 3 Hb A1c	Sensibility (%)	Specificity (%)
Concentration (mmol/mol)	0.999	-1.122	1.012	20 - 157	91.8	100.0
Percentage (%)	0.999	-0.142	1.014	3.9 - 16.5	94.8	100.0

Limit of blank (LOB) – Limit of detection (LOD)

The determination of the limit of blank (LOB) and the limit of detection (LOD) of the CAPI 3 Hb A1c procedure was evaluated in a study based on the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI - USA) EP17-A guideline "Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline".

The Limit of Blank (LOB) and Limit of Detection (LOD) were determined by assaying five samples without HbA1c and five samples with low HbA1c, respectively.

The results are as follows: LOB = 0.1 %, LOD = 1.2 %.

Contraindications to use.

Not applicable to in vitro diagnostic products

Possible side effects.

Not applicable to in vitro diagnostic products

Transportation and Use conditions:

The product can be transported by all types of covered transport in accordance with the rules of cargo transportation applicable to this type of transport, providing a transport temperature of 2-8 °C in a place protected from light, at a normal pressure of 101.3 kPa (760 mm Hg), and relative humidity of up to 80%. During transportation, the kit can be stored without cooling (at a temperature of 15 to 30 °C) for up to 15 days without deterioration of its analytical characteristics.

Use conditions:

- temperature: 15-30 °C
- pressure 101.3 kPa (760 mmHg)
- relative humidity up to 80%.

LIST OF APPLICABLE STANDARDS:

EN ISO 13485:2016 ISO 13485	<i>Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.</i>
EN 13612:2002 EN 13612:2002/AC:2002	<i>Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices.</i>
EN ISO 23640:2015 ISO 23640:2011	<i>In vitro diagnostic medical devices - Stability testing of in vitro diagnostic reagents.</i>
EN 13641: 2002	<i>Elimination or reduction of risk of infection related to in vitro diagnostic reagents.</i>
EN 13975:2003	<i>Sampling procedures used for acceptance testing of in vitro diagnostic medical devices. Statistical aspects.</i>
EN 14136:2004	<i>Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance of in vitro diagnostic examination procedures.</i>
EN ISO 14971:2012 ISO 14971:2007	<i>Medical devices — Application of risk management to medical devices.</i>
EN ISO 15193:2009 ISO 15193:2009	<i>In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference</i>
EN ISO 15194:2009 ISO 15193:2009	<i>In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation.</i>
EN ISO 15223-1:2016 ISO 15193:2016	<i>Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied Part 1: General requirements</i>
EN ISO 18113-1:2011 ISO 18113-1:2011	<i>In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling). Part 1: Terms, definitions and general requirements</i>
EN ISO 18113-2:2011 ISO 18113-2: 2009	<i>In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling). Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use</i>

PRECAUTIONS FOR USE IN RUSSIA:

Using the kit follow the requirements of GOST R 52905-2007 " medical Laboratories.

Safety requirement».

Only personnel who have been trained to work with the product and equipment should be allowed to work with the kit.

Before starting work, read the instructions and use the kit strictly for its intended purpose.

Since the product is necessary for the analysis of potentially infected materials, when working with the kit, use personal protective equipment that is allowed for use in the territory of the Russian Federation. It is recommended to use protective gloves, safety glasses, and work protective clothing.

It is forbidden to eat, use cosmetics and smoke in the premises intended for working with sets.

Clean and disinfect spilled samples or reagents using disinfectants in accordance with MU-287-113.

Remove unused reagents in accordance with the requirements of SanPiN 2.1.7.2790-10.

All used disposable materials and sample residues must be treated with disinfectants and then disposed of in accordance with the requirements of SanPiN 2.1.7.2790-10 and MU-287-113.

If liquid components of the kit come into contact with the skin: wash off with plenty of soap and water. In case of contact with eyes: rinse with plenty of water, then consult a doctor.

1. Abraham EC (1985). Glycosylated hemoglobins - methods of analysis and clinical applications, *Clinical and Biochemical Analysis*, Vol 19.
2. Aksungar FB, Serteser M, Coskun A, Unsali I (2013). A comparison between turbidimetric inhibition immunoassay and capillary electrophoresis in glycated hemoglobin (HbA1c) measurement. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2013-0033.
3. American Diabetes Association (1999). Clinical practice recommendations : Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 22 (suppl) : 532– 41.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan, 35, Suppl 1 : S11-S63.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan, 39, Suppl 1.
6. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M (2010). Biological variability of glycated hemoglobin. *Clinica Chimica Acta*, 411 : 1606 – 1610.
7. Bridges KR et al (1975). The acetylation of hemoglobin by aspirin in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.*, 56 : 201-207.
8. Flückiger R et al (1981). Hemoglobin carbamylation in uremia, *N. Engl. J. Med.*, 304 : 823 - 827.
9. Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT et al (2000). Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin Hb A1c, Ig A, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin. Chem.*, 46 : 551 – 559.
10. Geistanger et al. (2008). Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for Hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. *Clin. Chem.*, 54, 8 : 1379 – 1385.
11. González-Borrachero M.L. et al (2013). Hemoglobin Jerez ($\alpha 2 \beta 2$ 95 (FG2) Lys Gln): Performance of HbA1c measurement with five analytical methods. *Clin. Chim. Acta*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.022>.
12. Goldsland I (1985). Intra-individual variation : Significant changes in parameters of lipids and carbohydrate metabolism in the individual and intraindividual variation in different test populations. *Ann. Clin. Biochem.*, 22 : 618 – 624.
13. Goldstein DE et al (1986). Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications, *Clin. Chem.*, 32 : 864-870.
14. Goldstein DE, Little R, England JD, Wiedmeyer H-M, Mc Kenzie EM. (1986). Methods for quantitating glycosylated hemoglobins: high performance liquid chromatography and thiobarbituric acid colorimetry: In: Clarke WL, Larner J, Pohl SL, eds. *Methods of diabetes research*, Vol. 2 Clinical methods. New York: John Wiley, 475 - 504.
15. Guis L, Chaumier A, Le Gall V, Havrez S (Février 2013). Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. *Revue Francophone des Laboratoires*, 449, 47 – 56.
16. Hanas R, John G. (2010). Consensus statement on the worldwide standardization of the Hemoglobin A1c measurement. *Clin. Chem.*
17. Heylen O et al (2014). Evaluation of the Sebia CAPILLARYS 2 Flex Piercing for the measurement of HbA1c on venous and capillary blood samples. *Am. J. Clin. Pathol.*, 141 : 867 – 877.
18. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM (2004). IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method comparison study. *Clin. Chem.*, 50: 166 - 174.
19. Jaisson S, Leroy N, Meurice J, Guillard E, Gillery P (2012). First evaluation of Capillarys 2 Flex Piercing® (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2012-0017.
20. Jaisson S, Leroy N, Desroches C, Tonye-Libyh M, Guillard E, Gillery P (2013). Interference of the most frequent haemoglobin variants on quantification of HbA1c: Comparison between the LC-MS (IFCC reference method) and three routinely used methods. *Diabetes Metab.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.004>.
21. Jellum E et al (1997). Diagnostic applications of chromatography and capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. B*, 689, 155 - 164.
22. Jeppsson OJ, Kobold U, Barr J et al (2002). Approved IFCC reference method for the measurement of Hb A1c in human blood. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 40 : 78 – 89.
23. Jorde R, Dundsford J (2000). Intra-individual variability and longitudinal changes in glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* ; 17 : 451 – 456.
24. Kilpatrick ES, Meylor PW, Keevil BG (1998). Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care*, 21, 261 – 264.
25. Landers JP (1995). Clinical Capillary Electrophoresis. *Clin. Chem.*, 41, 495 - 509.
26. Lin C-N et al. (2012). Effects of hemoglobin C, D, E, and S traits on measurements of HbA1c by six methods, *Clin. Chim. Acta*, doi:10.1016/j.cca.2011.12.019.
27. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al for the NGSP Steering Committee (2001). The national glycohemoglobin standardization program : A fiveyears progress report. *Clin. Chem.*, 47 : 1985 – 1992.
28. Little RR, Rohlfing CL and Sacks DB (2011). Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. *Clinical Chemistry* 57, 2 : 205 – 214.
29. Little RR, Rohlfing C (2013). The long and winding road to optimal HbA1c measurement, *Clin. Chim. Acta* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.026>.
30. Marinova M et al (2013). Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis. *Clin. Chim. Acta*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.014>.
31. Mayer TK and Freedman ZR (1983). "Protein glycosylation in diabetes mellitus : a review of laboratory measurements and of their clinical utility" (critical review), *Clinica Chimica Acta*, 127 : 147 - 184.
32. Oda RP et al (1997). Capillary electrophoresis as a clinical tool for the analysis of protein in serum and other body fluids. *Electrophoresis*, 18, 1715 - 1723.
33. Phillipou G, Phillips PJ (1993). Intraindividual variation of glycohemoglobin : Implications for interpretation and analytical goals. *Clin. Chem.*, 39 : 2305 – 2308.
34. Ragnar Hanas, Garry John, and on behalf of the International HbA1c Consensus Committee : 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement (Preamble). *Clin. Chem.*, Aug 2010 ; 56, 8 : 1362 - 1364.

35. Rhea JM, Molinaro R (2014). Rare presumptive Hb variant misidentification prevents appropriate Hb A1c result. *Clin. Chim. Acta.*, 431, 111 – 112.
36. Rhea JM, Molinaro R (2014). Pathology consultations on HbA1c methods and interferences. *Am. J. Clin. Pathol.*, 141, 5 – 16.
37. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R et al (2002). Biological variation of glycohemoglobin. *Clin. Chem.*, 48 : 1116 – 1118.
38. Rolandsson O et al (2004). Hemoglobin A1c can be analyzed in blood kept frozen at – 80 °C and is not commonly affected by hemolysis in the general population. *Metabolism*, 53 (11) : 1496 – 1499.
39. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE et al (2002). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin. Chem.*, 48 : 436 – 472.
40. Sacks DB et al (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes Mellitus (Special report). *Clinical Chemistry*, 57 : 6, e1–e47.
41. Smaldone A (2008). Glycemic control and hemoglobinopathy : When A1c may not be reliable. *Diabetes Spectrum*, 21 (1) : 46 – 49.
42. Schoos R et al (1981). Les Hémoglobines Glycosylées, *Bull. Soc. Lux. Biol. Clin.*, No. 4.
43. Skeie S, Thue G, Sandberg S (2001). Interpretation of hemoglobin A1c (Hb A1c) values among diabetic patients : Implications for quality specifications for Hb A1c. *Clin. Chem.*, 47 : 1212 – 1217.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependant diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993 ; 329: 977 - 86.
45. Urrechaga E (2012). High-resolution HbA1c separation and hemoglobinopathy detection with capillary electrophoresis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 138 : 448 – 456.
46. Weykamp C, Waenink-Wiegers H, Kemma E, Siebelder C (2012). HbA1c : performance of the Sebia Capillarys 2 Flex Piercing. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2012-0560.
47. Woodworth A et al (2014). Utilization of assay performance characteristics to estimate Hemoglobin A1c result reliability. *Clinical Chemistry*, 60 : 8.
48. Wendling A (1986). Procédures de diagnostic ou de dépistage : Justification et validité d'un test de diagnostic ou de dépistage-sensibilité- spécificité. *Impact - Internat* ; Sept : 93 -97
49. M. Dessi et al (2014) Performances of Capillary Electrophoresis and HPLC Methods in HbA1c Determination: Diagnostic Accuracy in HbS and HbD-Iran variants' Presence. *J. Clin. Lab. Anal.* DOI 10.1002/jcla.21728.
50. Zhao Z et al, Evaluation of hemoglobin A1c measurement by Capillarys 2 electrophoresis for detection of abnormal glucose tolerance in African immigrants to the United States, *Clin Chim Acta* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.025>.
51. K. Gariani, C. Tran, J. Philippe (2011) Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? *Rev. Med. Suisse*, 7, 1238 – 1242.

Figure 1

Profil normal
Normal pattern

HbA_{1c}: 5.1 % - 33
mmol/mol

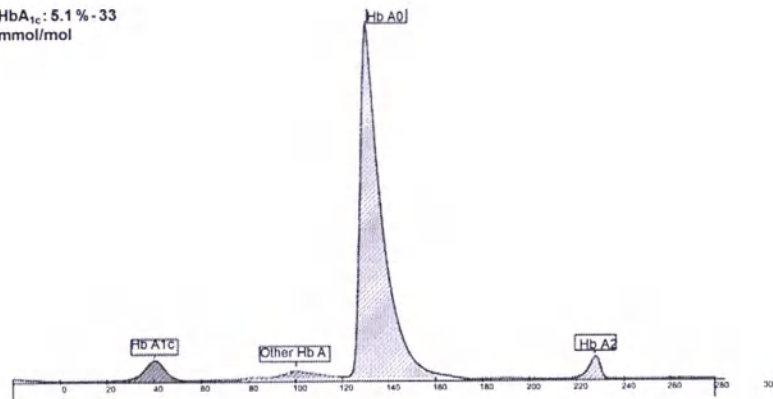


Figure 2

Profil avec HbA_{1c} augmentée
Pattern with elevated HbA_{1c} level

HbA_{1c}: 8.3 % - 68 mmol/mol

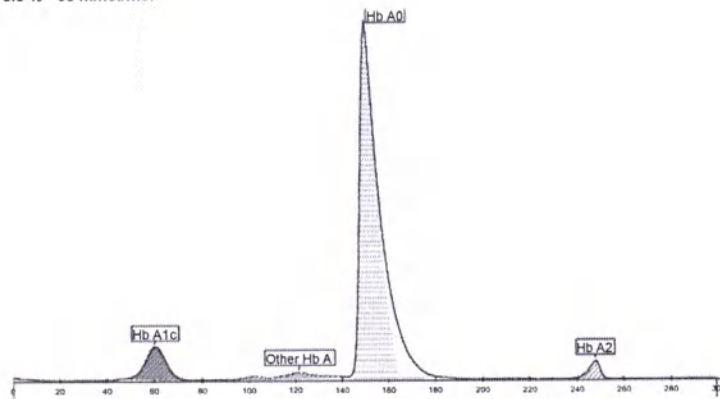


Figure 3

Profil avec variant (Hb S suspectée)
Pattern with variant (suspected Hb S)

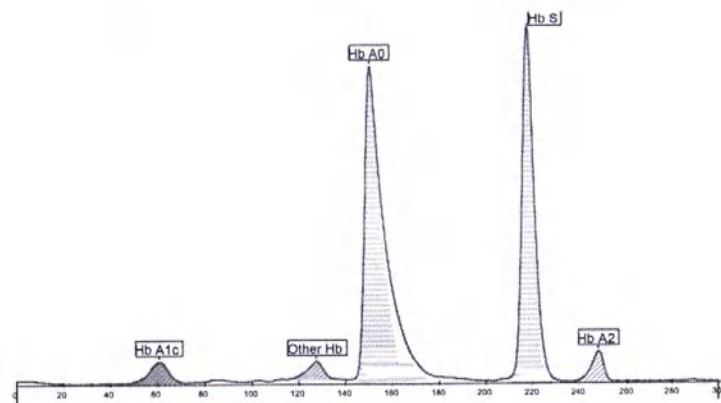


Figure 4

Profil avec variant (Hb C suspectée)
Pattern with variant (suspected Hb C)

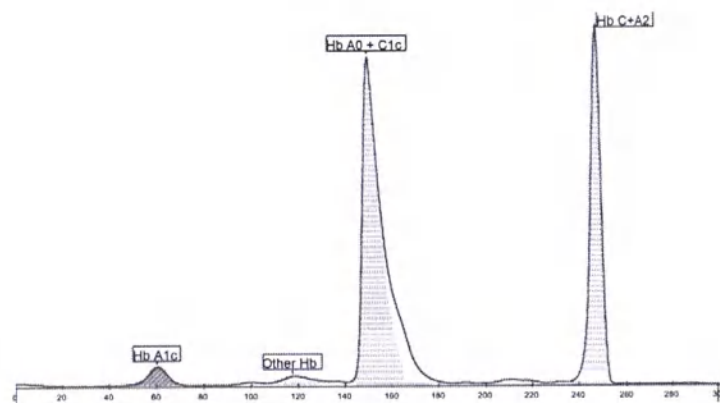
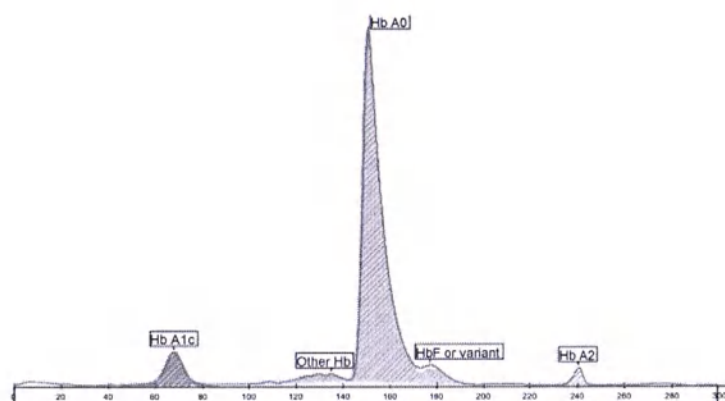


Figure 5

Profil avec Hb F
Pattern with Hb F



sebia Benelux SCS / Comm. V

Jan Oleslagerlaan, 41
1800 Vilvoorde
Belgique / België
Tél. : 32 (0) 27026464
Fax : 32 (0) 27026460
e-mail : sebia.benelux@sebia.be

sebia Brasil

Rua Barão do Triunfo, 73, Cj 74
CEP 04602-000
São Paulo
Brasil
Tel. : 55 11 38490148
Fax : 55 11 3841 9816
e-mail : sebia@sebia.com.br

sebia GmbH

Münsterfeldallee, 6
34041 Fulda
Deutschland
Tel. : 49 (0) 661 33081
Fax : 49 (0) 661 31881
e-mail : sebia@sebia.de

sebia Hispania s.a.

C/Sicilia, nº 394
08025 Barcelona
España
Tel. : 34 93 208 1552
Fax : 34 93 458 55 86
e-mail : sebia@sebia.es

sebia Inc.

400-1705 Corporate Drive
Norcross, GA 30093
U.S.A.
Tel. : 1770 446-3707
Fax : 1770 446-8511
e-mail : info@sebia-usa.com

sebia Italia S.r.l.

Via Antonio Meucci, 15/A
50012 Bagno a Ripoli (FI)
Italia
Tel. : 39 055 24851
Fax : 39 055 0982083
e-mail : info@sebia.it

sebia Swiss GmbH

Varenastrasse, 4b
CH-8832 Wollerau
Switzerland
Tel. : 41 44 787 88 10
Fax : 41 44 787 88 19
e-mail : contact.ch@sebia.com

sebia UK Ltd

River Court, The Meadows Business Park
Station Approach, Blackwater
Camberley, Surrey, GU17 9AB
United Kingdom
Tel. : 44 (0) 1276 600636
Fax : 44 (0) 1276 38827
e-mail : sales@sebia.co.uk

sebia

Shanghai Representative Office
Cross Tower, Room 2306-07
318 Fuzhou Road
Shanghai 200001
China
Tel. : 0086 (21) 63501655
Fax : 0086 (21) 6361 2011
e-mail : sebia@sebia.cn

sebia

Parc Technologique Léonard de Vinci
CP 8010 Lisses - 91008 EVRY Cedex - France
tél : 33 (0) 1 69 89 80 80 - e-mail : sebia@sebia.com

018/09

Логотип: [sebia]

Набор реагентов для качественного и количественного определения белковых фракций методом капиллярного электрофореза для диагностики *in vitro* (CARI 3 Hb A1c)

Кат. № 2515

Дата: 27 января 2021 г.

[Подпись]

Жан-Марк Шерметт

Генеральный директор

Штамп:

№ 0097
28 ЯНВАРЯ 2021 г.
Настоящим свидетельствуется исключительно подлинность подписи г-на ШЕРМЕТТА

Гербовая печать:	
ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА ЭССОННА (91). Французская Республика	От имени Президента Торгово-промышленной палаты Эссонны <u>[Подпись]</u> Франсуаз КАДЮ

Овальный штамп:

СЕБИЯ (SEBIA)

Акционерное общество с капиталом 10.203.900 евро. 672 041 902 R1101 0001 810000
(Регистрационный номер в Национальном реестре предприятий и организаций) 672 041 902.

27 rue Леонар де Винчи

Технологический Парк Леонар де Винчи

Почт. инд. 8010 Лисс – 91008 ЭВРИ Cedex

IVD

CE

Rxonly

2018/12

АПОСТИЛЬ
(Гаагская конвенция от 5 октября 1961 г.)

РОССИЯ

1. *Французская Республика*
Настоящий официальный документ
2. был подписан **КАДО**
3. выступающим/ой в качестве **Советник**
4. скреплен печатью/штампом **Торгово-промышленной палаты Эссонна**

Удостоверено

5. в г. Париже
6. **28 ЯНВАРЯ 2021 г.**
7. *Генеральным прокурором при Апелляционном суде Парижа*
8. за № **2139-С**
9. Печать/штамп

10. Подпись:

Гербовая печать: АПЕЛЛЯЦИОННЫЙ СУД
ПАРИЖА. Французская Республика.

[Подпись]
Мишель ЛЕРНУ
ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЕНЕРАЛЬНОГО ПРОКУРОРА

*«Апостиль подтверждает только подлинность подписи, печати или штампа на документе.
Он не означает, что содержание документа верно, или что Французская Республика
удостоверяет его содержание»*

НАИМЕНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Набор реагентов для количественного определения гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (CAPI 3 Hb A1c)

Примечание: далее по тексту «набор реагентов», «изделие», «набор CAPI 3 Hb A1c».

НАЗНАЧЕНИЕ

Для диагностики in vitro. Предназначен для выделения и количественного определения фракции гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза в цельной венозной крови человека. Набор реагентов используется совместно с системой автоматического капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3. Является вспомогательным средством в диагностике.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Вспомогательное средство в диагностике.

Количественное определение гликированного гемоглобина Hb A1c эффективно для мониторинга среднего содержания глюкозы в крови за длительный период, у лиц, страдающих диабетом, и для идентификации и диагностики пациентов, находящихся в зоне риска развития сахарного диабета.

ТИП АНАЛИЗИРУЕМОГО ОБРАЗЦА

Для анализа используется гемолизированная цельная венозная кровь, собранная в пробирки с антикоагулянтom K₂EDTA или K₃EDTA.

Кровь должна быть получена с соблюдением правил, принятых в клинической лабораторной практике.

Образцы могут храниться до 7 дней при температуре 2 - 8 °C или не более 72 часов при комнатной температуре (от 15 до 30 °C).

Для более длительного хранения образцы должны быть заморожены при температуре - 70 / - 80 °C в течение 8 часов с момента взятия без необходимости предварительной обработки.

Замороженные образцы крови стабильны при температуре - 70 / - 80 °C не более 3 месяцев.

ВАЖНО: Оптимально хранение образцов крови при температуре - 70 / - 80 °C. Не храните их при - 20 °C.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ. ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ.

Для диагностики *In Vitro*. Для профессионального применения в клинико-диагностических учреждениях, квалифицированным персоналом в области клинической лабораторной диагностики.

ПРИНЦИП МЕТОДА

Гликирование гемоглобина – неферментная реакция между внутриэритроцитарной глюкозой и N-терминальной аминокислотой β – цепей гемоглобина. Эта реакция происходит на протяжении всего времени жизни эритроцитов. Скорость образования гликированного гемоглобина зависит от уровня гликемии (до тех пор, пока

концентрация внутриэритроцитарной глюкозы не зависит от инсулина, а только от гликемии). Гликированный гемоглобин накапливается в эритроцитах в течение всех 120 дней их жизни.

Уровень гликированного гемоглобина соответствует "объединенному" значению всех гликемических изменений за последние недели. Он может использоваться:

- в качестве показателя при лечении диабета. Полученные численные значения позволяют оценивать усредненную эффективность лечения,
- в качестве показателя при диагностике сахарного диабета и при идентификации пациентов, находящихся в зоне риска развития сахарного диабета.

Электрофорез – хорошо отлаженный метод, широко используемый в клинических лабораториях для определения компонентов биологических жидкостей человека, в том числе и фракции Hb A1c. В отличие от электрофоретических методик, выполняемых на различных носителях, в том числе на агарозных гелях, и хроматографии, капиллярный электрофорез был разработан для полной автоматизации анализа и обеспечивает быстрое разделение и хорошее разрешение. Капиллярный электрофорез - это методика электрокинетического разделения, проводимая в трубке с внутренним диаметром менее 100 мкм, заполненной электролитным буферным раствором. По многим параметрам данная методика занимает промежуточное положение между классическим зональным электрофорезом и жидкостной хроматографией.

В системе CAPILLARYS 3 используется принцип капиллярного электрофореза в жидкой среде, что является наиболее часто встречаемой методикой капиллярного электрофореза. В этом методе заряженные молекулы разделяются согласно их электрофоретической подвижности в щелочном буфере с определенным pH. Разделение также происходит согласно pH электролита и электроосмотическому потоку.

В системе CAPILLARYS 3 все циклы выполняются автоматически, определяющая полный гемоглобиновый профиль для количественного анализа фракции Hb A1c.

Система CAPILLARYS 3 содержит кварцевые капилляры, функционирующие параллельно, что позволяет проводить 8 анализов одновременно (CAPILLARYS 3 OCTA) или 12 анализов одновременно (CAPILLARYS 3 TERA) для определения количественного содержания Hb A1c в образцах цельной крови. Разведение образца гемолизирующим раствором и его внесение в капилляр происходят в анодной части капилляра. Затем под действием высокого напряжения происходит разделение белков и прямая детекция гемоглобинов в катодной части капилляра на длине волны 415 нм, специфичной для гемоглобинов. Перед каждым анализом капилляры промываются промывочным раствором и заполняются буфером.

Прямая детекция обеспечивает точное количественное определение фракции Hb A1c.

Кроме того, высокое разрешение методики CAPI 3 Hb A1c позволяет количественно определять концентрацию Hb A1c даже в присутствии лабильного Hb A1c, карбамилированного и ацетилированного гемоглобинов, а также основных вариантов гемоглобинов.

При использовании щелочного буфера нормальные и аномальные (или варианты) гемоглобины детектируются в следующей последовательности, от катода к аноду: A2/C, E, S/D, F, A0, другие Hb (включая минорные фракции Hb A1) и затем A1c.

Методика анализа CAPI 3 Hb A1c, выполненная на приборах CAPILLARYS 3, была сертифицирована Национальной программой стандартизации гликогемоглобина (NGSP).

РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА CAPI 3 Hb A1c

НАИМЕНОВАНИЕ	Кат.№ 2515
Буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) 700 мл	2 фл.

Раствор гемолизирующий CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) 700 мл	1 фл.
Фильтр CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS)	4 шт
Инструкция по применению	1 шт.

При транспортировке набор может храниться без охлаждения (при температуре от 15 до 30 °C) до 15 дней без ухудшения его аналитических характеристик. Срок годности набора реагентов определяется реагентом - компонентом набора с ближайшей датой истечения срока годности. Максимальный срок годности набора – 36 месяцев с даты изготовления

ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ: все реагенты из одного набора должны использоваться совместно.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не используйте бытовую дистиллированную или деионизированную воду, такую как, например, воду для утюгов (риск необратимого повреждения капилляров). Используйте, например, воду для инъекций.

1.БУФЕР CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer)

Флакон с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) маркирован RFID (радиочастотной) меткой для распознавания анализатором и этикеткой с надписями красного цвета на белом фоне.

Размеры флакона ((ДхШхВ, мм): (125х65х145) ±5%

Диаметр крышки флакона, мм: 50±5%

Высота крышки флакона, мм: 19±5%

Объем реагента буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer): 700 мл : 5%

Максимальная вместимость флакона реагента буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer): 750 мл ± 5%

Масса флакона с раствором буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer), г: 820±5%

Масса пустого флакона буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer), г: 60±5%

Водородный показатель pH = 9,4 ± 0,5

Состав

Вода, 2(циклогексиламино)этансульфоновая кислота (CHES), едкий натрий, дикарбоксифенилборная кислота, хлорид натрия, диаминобутан.

Приготовление

Буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) поставляется готовым к использованию. Состав: буферный раствор со значением pH = 9,4 ± 0,5; добавки, не представляющие опасности в используемых концентрациях, необходимые для оптимального проведения анализа.

Применение

Буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) для анализа Hb A1c методом капиллярного электрофореза.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C). Закрытый буфер CAPILLARYS Hb A1c

(CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) сохраняет стабильность до даты, указанной на этикетке флакона. Не допускается хранение буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) длительное время при комнатной температуре, вблизи окна или источников тепла.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

ВАЖНО: Если буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) хранился при температуре от 2 до 8 °С, то перед началом анализа необходимо дождаться его прогрева до комнатной температуры (15 - 30 °С). Если флакон с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) полный, то оставьте его при комнатной температуре минимум на 3 часа. При несоблюдении этих требований точность измерений может ухудшиться.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: *Не согревайте буферный раствор в горячей воде.*

После каждого использования буфер необходимо сразу же поместить в холодильник (от 2 до 8 °С); в этом случае раствор сохранит стабильность до даты, указанной на этикетке флакона.

Если планируется использовать весь флакон буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) в течение 30 дней, то его можно хранить при комнатной температуре.

После вскрытия флакона с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) и его установки в систему CAPILLARYS 3 он стабилен при комнатной температуре (от 15 до 30 °С) максимум 30 дней (суммарно).

ВАЖНО: Суммарное время хранения буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) при комнатной температуре не должно превышать 30 дней. В это время входит и время, необходимое для достижения буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) комнатной температуры.

Утилизируйте буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) при изменении его внешнего вида, например, при помутнении вследствие микробного загрязнения.

ПРИМЕЧАНИЕ: *При хранении буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) может незначительно изменить свой цвет, что не влияет на его аналитические характеристики.*

2. ГЕМОЛИЗИРУЮЩИЙ РАСТВОР CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution)

Флакон с гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) маркирован RFID (радиочастотной) меткой для распознавания анализатором и этикеткой с надписями белого цвета на красном фоне.

Размеры флакона (ДхШхВ, мм): (125х65х145) ±5%

Диаметр крышки флакона, мм: 50±5%

Высота крышки флакона, мм: 19±5%

Объем реагента гемолизирующего раствора CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution), мл: 700±5%

Максимальная вместимость флакона реагента ге-молизирующего раствора CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / he-molysing solution): 750 мл ± 5%

Масса флакона с раствором гемолизирующего раствора CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / he-molysing solution), г: 820±5%

Масса пустого флакона гемолизирующего раствора (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution), г: 60±5%

Состав

Вода, октилфениловый эфир полиэтиленгликоля (Тритон X100 - Triton X100), Проклин-300(ProClin-300).

Приготовление

Гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) готов к использованию. Он содержит добавки, не представляющие опасности в используемых концентрациях, необходимые для оптимального проведения анализа.

Применение

Для разведения и гемолиза цельной крови.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) при комнатной температуре (15 - 30 °C) или в холодильнике (2 - 8 °C). Раствор сохраняет стабильность до даты, указанной на этикетке флакона. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

После вскрытия флакона с гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) и его установки в систему CAPILLARYS 3 он стабилен максимум 2 месяца. Если флакон с гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) планируется использовать более 2-х месяцев, то его необходимо извлекать из системы после каждого использования и хранить при комнатной температуре (15 - 30 °C) или в холодильнике (при температуре 2 - 8 °C). В этом случае гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) сохранит стабильность до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона с гемолизирующим раствором.

Утилизируйте гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) при изменении его внешнего вида, например, при помутнении вследствие микробного загрязнения.

ПРИМЕЧАНИЕ: В процессе хранения гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) может приобретать желтую окраску, что не влияет на его аналитические характеристики.

3. ФИЛЬТРЫ CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS)

Применение

Сменные фильтры CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) для фильтрации аналитического буфера, рабочего промывочного раствора и дистиллированной или деионизированной воды (использующейся для промывки капилляров).

Размеры фильтров CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) (ДхШхВ), мм: (50х50х25) ± 5%

Вес: 3,2г ±5%

Диаметр фильтра CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS), мм 26 ±5%

Диаметр пор: 5 мкм

Фильтр CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) выполнен из полипропилена.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: При замене набора замените все без исключения фильтры CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS). Перед работой с фильтрами CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) и их установкой надевайте чистые перчатки.

Навинтите по одному фильтру CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) на соединители, расположенные на конце каждой трубки, погруженной во флаконы с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer), гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) и дистиллированной или деионизированной водой. При установке фильтров CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) на систему промойте соединители и трубки дистиллированной или деионизированной водой.

Хранение

Перед использованием храните фильтры CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) в упаковках в сухом месте при комнатной температуре (15 – 30 °C) или в холодильнике (2 – 8 °C).

Порядок и условия утилизации

Утилизировать все материалы набора следует безопасным допустимым способом, который соответствует СанПиН 2.1.7.2790-10 и СП 1.3.2322-08. Класс опасности отходов при применении - Б (эпидемиологически опасные) и подлежит утилизации (сбор п. 4. СанПиН 2.1.7.2790-10), обеззараживанию/обезвреживанию (п. 5. СанПиН 2.1.7.2790-10), временному хранению (п.6. СанПиН 2.1.7.2790-10), транспортировке (п.7. СанПиН 2.1.7.2790-10), учёту и контролю (п.8. СанПиН 2.1.7.2790-10).

Картонные коробки и вкладыши, а также весь набор после истечения срока годности или при повреждении упаковки утилизируются как медицинские отходы класса А (эпидемиологически безопасные).

Отходы, образующиеся в результате эксплуатации

Отходы, образующиеся в результате эксплуатации оборудования, представляют опасность смешанного типа - химическую и биологическую. Биологический риск можно уменьшить, используя раствор гипохлорита натрия.

Концентрация и время контакта:

Конечное содержание хлора, %	Разведение	Действие	Время контакта
0,5%	Разведение 1:5 раствора концентрацией 2,6%	Инаktivация обычных инфекционных агентов	Не менее 15 мин
	или Разведение 1:20 раствора концентрацией 9,6%	Инаktivация особых инфекционных агентов группы II	Не менее 15 мин
2%	Разведение 4:5 раствора концентрацией 2,6% или Разведение 1:5 раствора концентрацией 9,6%	Инаktivация особых инфекционных агентов группы III	Не менее 1 часа

На практике:

Обеспечьте контакт в течение одной ночи, чтобы хлор-ионы удалились при контакте с обрабатываемой белковой средой.

После устранения биологической опасности без создания химических отходов сбросные воды можно вылить в раковину.

В случае химических остатков пользователь должен принять меры по удалению этих отходов.

Отходы можно сливать в бытовую канализацию только в следующих случаях:

- если они предварительно обеззаражены раствором гипохлорита натрия (тогда существует только химическая опасность),
- если не превышены пороговые значения по остаточному хлору, установленные местными законодательными органами.

Если эти пороговые значения превышены, обеззараженные отходы необходимо хранить в закрытом виде в герметичных контейнерах, устойчивых к местным воздействиям, изготовленных из пластмассы и маркированных особым образом, и затем утилизировать надлежащим образом силами специальных организаций

НЕОБХОДИМЫЕ РЕАГЕНТЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: См. паспорта безопасности (SDS) к реагентам.

1. Калибраторы для электрофореза Hb A1c - Hb A1c CAPILLARY CALIBRATORS (РУ № ФСЗ 2009/05453 от 25.11.2009)

Состав

Калибраторы для электрофореза Hb A1c получены из пула образцов человеческой крови. Они содержат стабилизаторы и консерванты, обеспечивающие стабильность гемоглобиновых фракций. Калибраторы находятся в стабильной лиофилизированной форме.

Калибратор для электрофореза Hb A1c 1 представлен нормальным уровнем Hb A1c, а Калибратор для электрофореза Hb A1c 2 - повышенным уровнем Hb A1c.

Назначение

Калибраторы для электрофореза Hb A1c 1 и 2 предназначены для калибровки и контроля миграции гликированного гемоглобина человека Hb A1c при количественном определении его содержания с использованием методики CAPI 3 Hb A1c на автоматическом приборе капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3 и необходимы для получения достоверных результатов анализов, сопоставимых с методикой DCCT и отслеживаемых в референсной системе IFCC.

Рекомендации по проведению калибровки следующие:

- **Выполните 3 удачные последовательные серии анализов обоих уровней калибраторов:**

- при первом запуске программы анализа "Hb A1c" на приборе CAPILLARYS 3,
- после смены номера партии (лота) калибраторов.

- **Выполните 1 удачную серию анализов обоих уровней калибраторов, а затем одного из двух контрольных образцов перед началом аналитической серии:**

- после смены номера партии (лота) аналитического буфера,
- в случае выхода результатов анализа контрольных материалов Hb A1c за границы диапазона, указанного в паспорте к контрольным материалам Hb A1c (и после подтверждения этого отклонения при повторном анализе контрольных материалов),
- после замены капилляров (независимо от количества замененных капилляров),
- как минимум 1 раз в 2 месяца.

ПРИМЕЧАНИЕ: Нет необходимости проводить калибровку при изменении номера

партии (лота) гемолизирующего раствора.

Особый случай: Калибровка после замены капилляров.

- После замены капилляров (независимо от количества замененных капилляров) выполните 1 удачную серию анализов обоих уровней калибраторов, а затем проанализируйте оба уровня контрольных материалов, используя штатив № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC.

- Убедитесь в том, что все полученные значения для каждого проанализированного контрольного материала лежат в пределах диапазона значений, указанного для каждого лота контрольных материалов (диапазон ожидаемых значений, предварительно введенный при установке контрольных материалов анализируемых лотов).

- Убедитесь в том, что отклонения значений, полученных на каждом замененном капилляре, составляют $\leq 0,2$ для контрольного материала уровня 1 и $\leq 0,3$ для контрольного материала уровня 2 в сравнении со средним значением последних 3 анализов каждого контрольного материала на каждом замененном капилляре в отдельности.

Если отклонение значений соответствует вышеописанным, то система может использоваться для анализа.

В противном случае проведите 2 дополнительные калибровки, а затем проанализируйте оба уровня контрольных материалов снова.

- Убедитесь в том, что все полученные значения для каждого проанализированного контрольного материала лежат в пределах диапазона значений, указанного для каждого лота контрольного материала (диапазон ожидаемых значений, предварительно введенный при установке контрольных материалов анализируемых лотов).

- Убедитесь в том, что отклонения значений, полученных на каждом замененном капилляре, составляют $\leq 0,2$ для контрольного материала уровня 1 и $\leq 0,3$ для контрольного материала уровня 2 в сравнении со средним значением последних 3 анализов каждого контрольного материала на каждом замененном капилляре в отдельности.

Если отклонение значений соответствует вышеописанному, то система может использоваться для анализа.

Если отклонение значений не соответствует ожидаемому (т.е. $> 0,2$ для контрольного материала уровня 1 и $> 0,3$ для контрольного материала уровня 2), то установите заданные значения для контрольных материалов в соответствии с методикой, описанной в инструкции к контрольным материалам Hb A1c.

ВАЖНО:

- Для оптимального использования калибраторов для электрофореза Hb A1c в системе CAPILLARYS 3 необходимо использовать специальные пробирки с крышками (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ", Пробирка с крышкой для контролей), промаркированные соответствующими наклейками со штрих-кодами.

- Для калибровки необходимо проанализировать оба уровня калибраторов; порядок их анализа не имеет значения, но их строго необходимо проанализировать за один рабочий день.

- Восстановите калибраторы для электрофореза Hb A1c дистиллированной или деионизированной водой объемом, указанным во вкладыше к калибраторам. Аккуратно перемешайте содержимое флаконов для растворения всей лиофилизированной крови так, чтобы жидкость не соприкасалась с крышкой флакона. Выдержите калибраторы для электрофореза Hb A1c 30 минут при температуре 2 – 8 °C и аккуратно перемешайте (избегайте образования пены).

ПРИМЕЧАНИЕ: Точность объема воды для восстановления должна быть в пределах $\pm 1,0 \%$.

- Перенесите восстановленные калибраторы в специальные пробирки для контролей.
- Закройте пробирки соответствующими крышками.
- Промаркируйте пробирки наклейками с соответствующими штрих-кодами калибраторов для электрофореза Hb A1c.
- Поместите пробирку с калибратором для электрофореза Hb A1c в позицию № 1 штатива № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC системы CAPILLARYS 3.
- Загрузите штатив № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC в систему CAPILLARYS 3.
- В появившемся на экране окне введите параметры анализируемого калибратора для электрофореза Hb A1c, указанные во вкладыше к калибраторам: значение Hb A1c в ммоль/моль, номер партии (лот) и срок годности; выберите количество анализов калибратора в соответствии с указанными выше рекомендациями и подтвердите выбор.

ПРИМЕЧАНИЕ: Концентрация Hb A1c указана в единицах IFCC (ммоль/моль).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не вводите значения HbA1c в процентах.

- Результаты автоматически будут переданы в программное обеспечение для обработки.

ВАЖНО: Для оптимального использования каждого калибратора для электрофореза Hb A1c необходимо использовать наклейку с соответствующим штрих-кодом для идентификации пробирки с калибратором (закройте пробирку с калибратором соответствующей крышкой перед ее использованием). Программное обеспечение отображает значения Hb A1c для обоих калибраторов, введенные оператором.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

См. вкладыш внутри упаковки с Калибраторами для электрофореза Hb A1c.

2. Набор универсальных контрольных материалов для оценки гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)

Состав

Универсальные контрольные материалы для оценки гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro получены из пула образцов человеческой крови. Они содержат стабилизаторы и консерванты, обеспечивающие стабильность гемоглобиновых фракций. Контрольные материалы находятся в стабильной лиофилизированной форме.

1) Материал контрольный универсальный Hb A1c уровень 1 (CAPILLAIRE Hb A1c CONTROLE 1 / CAPILLARY Hb A1c CONTROL 1) Материал контрольный универсальный Hb A1c уровень 2 (CAPILLAIRE Hb A1c CONTROLE 2 / CAPILLARY Hb A1c CONTROL 2) - повышенным уровнем Hb A1c.

Назначение

Материалы контрольный универсальный Hb A1c уровень 1 и уровень 2 предназначены для контроля миграции и контроля качества количественного определения гликированного гемоглобина человека A1c при использовании методики электрофореза CAPI 3 Hb A1c в системе CAPILLARYS 3.

Полученные результаты должны попадать в установленные для каждой партии пределы.

ВАЖНО: Для оптимального использования MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS в системе CAPILLARYS 3 необходимо использовать специальные

пробирки с коническим дном с крышками (пробирки с крышками для контролей) (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ", Пробирка с крышкой для контролей), промаркированные наклейками с соответствующими штрих-кодами.

Определение значений для контрольных материалов Hb A1c:

Каждая лаборатория в соответствии с процедурой, описанной в листе-вкладыше в упаковке с контрольными материалами Hb A1c, должна установить значения количества гликированного гемоглобина Hb A1c в образцах Hb A1c уровень 1 и уровень 2, специфичные для своей системы CAPILLARYS 3.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: *Определение значений в контрольных материалах необходимо проводить в следующих случаях:*

- после первой калибровки системы CAPILLARYS 3 в методике CAPI 3 Hb A1c,
 - после замены одного или нескольких капилляров,
 - при смене номера партии (лота) калибраторов или контрольных материалов.
- См. лист-вкладыш в упаковке набора универсальных контрольных материалов.*

Контроль качества:

Рекомендуется проанализировать один из двух контрольных материалов на всех капиллярах:

- после активации капилляров,
- после каждой калибровки системы, выполняемой с помощью Калибраторов для электрофореза)
- после цикла очистки раствором CAPICLEAN.

Рекомендуется в установленном порядке в начале и в конце серии анализов анализировать контрольный материал Hb A1c, чередуя материал уровень 1 и материал уровень 2.

В случае серии с количеством анализов меньше 80: контрольный материал, который будет проанализирован в начале следующей серии, позволит подтвердить результаты анализов этой серии.

В случае сдвига миграционной картины, приведшего к не распознаванию фракций, рекомендуется немедленно проанализировать один из двух контрольных материалов Hb A1c.

- Восстановите контрольный материал Hb A1c дистиллированной или деионизированной водой объемом, указанным в листе-вкладыше к набору контрольных материалов. Аккуратно перемешайте содержимое флаконов для растворения всей лиофилизированной крови так, чтобы жидкость не соприкасалась с крышкой флакона. Подождите 30 минут при температуре 2 – 8 °C и аккуратно перемешайте (избегайте образования пены).

ПРИМЕЧАНИЕ: *Точность объема воды для восстановления должна быть в пределах $\pm 1,0$ %.*

- Перенесите восстановленные контрольные материалы в специальные пробирки для контролей.
- Закройте пробирки соответствующими крышками.
- Промаркируйте пробирки наклейками с соответствующими штрих-кодами контрольных материалов.
- Поместите пробирку с контрольным материалом в позицию № 1 штатива № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC системы CAPILLARYS 3.
- Начните анализ, загрузив штатив в систему CAPILLARYS 3.
- В появившемся на экране окне выберите количество анализов контрольного

материала и подтвердите выбор.

- Сравните значения концентрации и процентного содержания фракции Hb A1c, полученные в результате анализа контрольных материалов, с установленными в системе значениями. Полученные значения должны укладываться в диапазон, определенный для каждой партии контрольных материалов. При выходе значений из этого диапазон повторите калибровку прибора при помощи калибраторов для электрофореза Hb A1c (см. раздел "Калибраторы для электрофореза Hb A1c").

ПРИМЕЧАНИЯ:

- Согласно рекомендациям IFCC концентрация Hb A1c отображается программным обеспечением в ммоль/моль без десятичных знаков. Однако десятичные знаки учитываются при оценке образца (уровень 1 или уровень 2), при статистической обработке и в графиках Леви-Дженнингса.

- Рекомендуется регулярно использовать меню программного обеспечения "Levey Jennings chart" ("График Леви Дженнингса") для проверки отсутствия смещения результатов анализа контрольных материалов. При наличии смещения выполните калибровку системы согласно ранее описанной методике.

ВАЖНО: Для оптимального использования каждого контрольного материала Hb A1c необходимо использовать наклейку с соответствующим штрих-кодом для идентификации пробирки с контрольным материалом (закройте пробирку с контрольным материалом соответствующей крышкой перед ее использованием).

Хранение, стабильность и признаки непригодности

См. лист-вкладыш внутри упаковки набора универсальных контрольных материалов Hb A1c.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Наборы контрольных материалов MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS получены из пула образцов человеческой донорской крови. Пробанды (доноры) и материалы проверены методами анализа, одобренными FDA и европейскими регулирующими организациями:

Кровь проверена на отсутствие поверхностных антигенов к вирусу гепатита В.

Кровь проверена на отсутствие антител к вирусу гепатита С.

Кровь проверена на отсутствие ВИЧ-антител типа 1 и 2.

Несмотря на предпринятые меры обеспечения безопасности, с образцами контролей необходимо обращаться как с потенциально опасными биологическими материалами.

Контрольные материалы не требуют подтверждения биологической совместимости, так как используются для диагностики *in vitro* (без контакта с пациентом).

3. ДИСТИЛЛИРОВАННАЯ ИЛИ ДЕИОНИЗИРОВАННАЯ ВОДА

Применение

Для промывки капилляров в автоматической системе капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3, SEBIA.

Рекомендуется использовать фильтрованную дистиллированную или деионизированную воду (пропущенную через фильтр с размером пор $\leq 0,45$ мкм), имеющую электропроводность ниже 3 мкСм/см, что соответствует удельному сопротивлению выше 0,33 Мом x см. Для предотвращения размножения микроорганизмов меняйте воду каждый день.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: Перед заполнением контейнера для воды рекомендуется промыть его большим количеством дистиллированной или деионизированной воды.

4. РАСТВОР КАПИКЛИН (CAPICLEAN) (ПУ № ФСЗ 2009/05453 от 25.11.2009)

Состав

Флакон с концентрированным раствором CAPICLEAN содержит: протеолитические ферменты, поверхностно-активные вещества и добавки в неопасных для использования концентрациях, необходимые для оптимального проведения анализа.

Применение

Для очистки пробоотборника в автоматической системе капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3 компании SEBIA при проведении цикла очистки CAPICLEAN.

ВАЖНО:

- Если в течение недели анализируется менее 500 образцов, то запускайте цикл очистки раствором CAPICLEAN не реже одного раза в неделю.
- Если в течение дня анализируется менее 500 образцов, но в течение недели анализируется более 500 образцов, то запускайте цикл очистки раствором CAPICLEAN после каждых 500 анализов.
- Если в течение дня анализируется более 500 образцов, то запускайте цикл очистки раствором CAPICLEAN один раз в день.

См. инструкцию к CAPICLEAN и руководство пользователя к системе CAPILLARYS 3, SEBIA.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните раствор CAPICLEAN в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C). Раствор стабилен до даты, указанной на этикетке флакона. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Во флаконе с раствором CAPICLEAN может наблюдаться образование осадка или взвеси, что не влияет на его свойства. Не растворяйте этот осадок. Рекомендуется отбирать только надосадочную жидкость.

5. РАСТВОР ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ (для очистки пробоотборника)

Приготовление

Приготовьте раствор гипохлорита натрия (от 2 до 3 % активного хлора) путем разведения 250 мл концентрированного 9,6 % раствора до 1 литра холодной дистиллированной или деионизированной водой.

Применение

Для очистки пробоотборника в системе CAPILLARYS 3, SEBIA (еженедельное обслуживание для удаления адсорбированных белков с пробоотборника).

См. руководство пользователя к системе CAPILLARYS 3, SEBIA.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните рабочий раствор при комнатной температуре (от 15 до 30 °C) в закрытой емкости. Раствор годен для использования в течение 3 месяцев. Избегайте хранения рядом с источниками огня, кислотами и аммиаком.

6. ПРОМЫВОЧНЫЙ РАСТВОР (ПУ № ФСЗ 2009/05453 от 25.11.2009)

Приготовление

Флакон с исходным промывающим раствором компании SEBIA следует развести дистиллированной или деионизированной водой до объема 750 мл.

После разведения промывочный раствор должен быть щелочным с pH ≈ 12.

Применение

Для промывки капилляров после электрофоретического разделения.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

- При замене флакона с промывочным раствором всегда меняйте фильтр. Перед работой с фильтром и его установкой надевайте чистые перчатки.
- Перед размещением флакона с промывочным раствором рекомендуется промыть соединитель и трубки большим количеством дистиллированной или деионизированной воды во избежание образования осадка солей.
- При необходимости привинтите фильтр к соединителю, расположенному на конце трубки, погруженной во флакон с промывочным раствором.

Хранение, срок годности и признаки порчи

Храните исходный и рабочий растворы в закрытых контейнерах при комнатной температуре (15 – 30 °C) или в холодильнике (2 – 8 °C).

Исходный промывочный раствор можно хранить до истечения срока годности, указанного на упаковке набора или на этикетках флаконов с промывочным раствором. Рабочий промывочный раствор годен к использованию в течение 3 месяцев.

После разведения и немедленной установки флакона в прибор раствор годен в течение 3 месяцев (если рабочий промывочный раствор хранился вне прибора перед использованием, в таком случае этот срок «3 месяца хранения» должен включать время хранения раствора вне прибора).

Не используйте рабочий промывочный раствор, если изменился его внешний вид, например, если наблюдается помутнение раствора вследствие бактериального загрязнения.

7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Приготовление

Приготовьте раствор 0,15 моль/л (0,9 г/дл) NaCl в дистиллированной или деионизированной воде.

Применение

Для получения информации о промывке эритроцитов см. параграф «Приготовление образцов. Особые случаи».

Хранение, срок годности и признаки разложения

Храните физиологический раствор при комнатной температуре (от 15 до 30 °C) или в холодильнике (от 2 до 8 °C).

Не используйте раствор, после приготовления которого прошло более 3 месяцев, или раствор с изменившимся внешним видом, например, в случае помутнения из-за бактериального загрязнения. В случае необходимости более длительного хранения добавьте азид натрия в концентрации 0,1 г/дл.

ПРИМЕЧАНИЯ:

Исследования, проведенные при валидации реагентов, показали, что при использовании подходящего оборудования для дозирования объема воды для разведения концентрированных растворов отклонение от конечного объема в $\pm 5\%$ не искажает результаты анализа. В применяемой для восстановления растворов дистиллированной или деионизированной воде не должно быть бактерий и плесневых грибов (воспользуйтесь фильтром с размером пор $\leq 0,45$ мкм), ее электропроводность должна быть ниже 3 мкСм/см, что соответствует удельному сопротивлению выше 0,33 Мом x см.

НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

1. Система автоматического капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3, в вариантах исполнения:

А CAPILLARYS 3 OCTA, кат № 1245;

Б CAPILLARYS 3 TERA, кат № 1246;

соединенная с компьютером, на котором установлено программное обеспечение

Phoresis для обработки данных.

2. Штативы для образцов, поставляемые вместе с поставляемые вместе с системой автоматического капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3, а именно

- Штатив для образцов CAPILLARYS 3 & MC.
- Штатив №0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC
- Штатив выключения CAPILLARYS 3 & MC SHUTDOWN.

3. Штатив переключения CAPILLARYS 3 & MC для методики Hb A1c компании SEBIA, для автоматического изменения методики на методику HbA1c на системе CAPILLARYS 3.

4. Штативы для образцов капиллярной крови CAPILLARYS 3 & MC компании SEBIA, для анализа образцов крови объемом от 20 до 100 мкл на системы CAPILLARYS 3.

5 Штативы для образцов с малым объемом CAPILLARYS 3 & MC компании SEBIA, для анализа образцов, имеющих объем от 100 до 400 мкл, на системы CAPILLARYS 3.

6 Контейнер для воды (Water)

7 Контейнер для промывочного раствора (Wash)

8 Контейнер для отходов внутренних

9 Сегмент для разведения CAPI компании SEBIA. Для подготовки биологических образцов к анализу на автоматической системе. Один сегмент для разведения предназначен для анализа 8 образцов в системе CAPILLARYS 3 OCTA и анализа 12 образцов в системах CAPILLARYS 3 TERA.

ВНИМАНИЕ: Сегменты для разведения, содержащие биологические образцы, требуют после их использования соблюдения правил работы с потенциально опасными биологическими отходами. По завершении анализа сегменты для разведения необходимо утилизировать вместе с биологическими отходами, и их повторное использование ЗАПРЕЩЕНО.

Хранение: Перед использованием храните сегменты для разведения в оригинальных упаковках в чистом сухом месте при температуре от 2 до 30 °C.

10 КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СЕГМЕНТОВ ДЛЯ РАЗВЕДЕНИЯ CAPI 3 компании SEBIA: Контейнеры, предназначены для автоматического сбора использованных сегментов для разведения в системах CAPILLARYS 3 OCTA и CAPILLARYS 3 TERA. Для помещения в место, предназначенное для этой цели.

ВНИМАНИЕ: Соблюдайте правила работы с биологическим материалом при обращении с контейнерами, в которых находятся использованные сегменты для разведения с биологическими образцами.

11 Пробирки для образцов с K2EDTA или K3EDTA в качестве антикоагулянта, диаметром 11 – 13 мм с соответствующими крышками (максимально допустимая длина пробирки с крышкой: 91 мм, максимально допустимый диаметр крышки: 17 мм). Примеры пробирок, проверенные в работе с прибором:

- Пробирки вакуумные Vacutainer, BD (№ ПУ: РЗН 2013/1139 от 14.05.2015):
 - длина пробирки: 75 мм; длина пробирки с крышкой: 81 мм;
 - диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 16,5 мм;
- Пробирки вакуумные Venosafe, Terumo 5 мл (№ ПУ: ФСЗ 2009/03973 от 18.03.2009):
 - длина пробирки: 75 мм; длина пробирки с крышкой: 80 мм;
 - диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 15 мм;
- Пробирки вакуумные Vacuette 1, 2, 3 или 4 мл, Greiner Bio-one (№ ПУ: ФСЗ 2011/09314 от 09.03.2011):
 - длина пробирки: 75 мм; длина пробирки с крышкой: 82 мм;
 - диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 17 мм;

- Пробирки *S-Monovette, Sarstedt* емкостью 2,6, 2,7 или 3,4 мл (№ РУ 2009/04702 от 13.09.19):

- максимальная длина пробирки: 75 мм; максимально допустимая длина пробирки с пробкой: 91 мм;

- диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 16 мм,

- Пробирки *Primavette, Kabe Labortechnik* емкостью 2,6 мл (№ РУ: ФСЗ 2010/08230 от 13.11.2010):

- длина пробирки: 66 мм; длина пробирки с крышкой: 80 мм;

- - диаметр пробирки: 11,5 мм; диаметр пробирки с крышкой: 14 мм; Пробирки *S-Monovette, Sarstedt* емкостью 2,7 мл (№ РУ 2009/04702 от 13.09.19):

- длина пробирки: 66 мм; длина пробирки с крышкой: 82 мм;

- диаметр пробирки: 11 мм; диаметр пробирки с крышкой: 13 мм.

12. Пробирка с крышкой для контролей компании **SEBIA**: пробирки с коническим дном и крышками к ним, для анализа калибровочных образцов, контрольных образцов крови и отдельных образцов с низким объемом (см. параграф «Подготовка образцов. Особые случаи: анализ образцов малого объема») с помощью системы **CAPILLARYS 3**.

РАБОТА С ОБРАЗЦАМИ ДЛЯ АНАЛИЗА

Сбор и хранение образцов

Для анализа рекомендуется использовать свежие образцы цельной венозной крови, собранные в пробирки, содержащие K_2EDTA или K_3EDTA в качестве антикоагулянта. Кровь должна быть получена с соблюдением правил, принятых в клинической лабораторной практике.

Образцы могут храниться до 7 дней при температуре 2 - 8 °C или не более 72 часов при комнатной температуре (от 15 до 30 °C).

Для более длительного хранения образцы должны быть заморожены при температуре - 70 / - 80 °C в течение 8 часов с момента взятия без необходимости предварительной обработки.

Замороженные образцы крови стабильны при температуре - 70 / - 80 °C не более 3 месяцев.

ВАЖНО: Оптимально хранение образцов крови при температуре - 70 / - 80 °C. Не храните их при - 20 °C.

При хранении образцов может происходить деградация гемоглобина, что может приводить к искажению результатов анализа в виде артефактов на электрофореграмме. При анализе подобных образцов может наблюдаться дополнительная фракция, мигрирующая, в частности:

- ближе к катоду, чем Hb A2, и/или,
- ближе к катоду, чем Hb A0 (между Hb A0 и Hb A2), и/или,
- ближе к аноду, чем Hb A0 (в зоне миграции "другие Hb A"). В этих случаях значение Hb A1c не будет искажено.

Подготовка образцов

- Используйте образцы цельной венозной крови.
- Убедитесь в том, что в каждой пробирке содержится не менее 800 мкл крови, а сами пробирки надежно закрыты крышками.
- Тщательно перемешайте вручную или с помощью вихревой мешалки (вортекса) в течение 5 секунд образцы крови, хранившиеся при температуре от 2

до 8 °C в течение недели или при температуре - 70 / - 80 °C в течение более длительного времени

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Пробирки должны быть закрыты соответствующими крышками, предназначенными для использования в методике CAPi 3 Hb Alc в системе CAPILLARYS 3 (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ").

Особые случаи:

Анализ образцов малого объема

В следующей таблице приведены пробирки и штативы для образцов, подлежащие использованию в соответствии с минимальным объемом анализируемого образца.

	стандартная пробирка	стандартная пробирка (за исключением пробирок Sarstedt S- Monovette)	пробирки с крышками для контролей(конические пробирки)	
	штативы для образцов CAPILLARYS 3 & MC	штативы для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES	штативы для образцов CAPILLARYS 3 & MC	штативы для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES
Минимальный объем образца, необходимый для анализа CAPi 3 Hb Alc	800 мкл	300 мкл (1)	400 мкл (2)	100 мкл (3)
Манипуляции	Никаких манипуляций --> полная прослеживаемость	Никаких манипуляций --> полная прослеживаемость	Внести не менее 400 мкл образца в коническую пробирку	Внести не менее 100 мкл образца в коническую пробирку

(1) Анализ образцов объемом от 300 до 800 мкл (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ пробирок Sarstedt S-Monovette):

- Поместите пробирки с крышками, содержащие образцы цельной крови для анализа (не менее 300 мкл), на штатив для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC.
- Вдвиньте штатив в прибор CAPILLARYS 3.

ВНИМАНИЕ: Не помещайте пробирки для сбора образцов Sarstedt S-Monovette на штатив CAPILLARYS 3 LOW VOLUMES (существенный риск повреждения системы и пробирок). При использовании этого вида пробирок для образцов объемом ниже 800 мкл соблюдайте процедуру, которая соответствует объему анализируемого образца.

(2) Анализ образцов объемом от 400 до 800 мкл:

- Встряхивайте подлежащий анализу образец цельной венозной крови в течение 5 секунд.
- Добавьте в коническую пробирку для контролей образец цельной венозной крови (не менее 400 мкл) и закройте пробирку крышкой.
- Идентифицируйте пробирку по соответствующей наклейке со штрих-кодом образца.
- Поместите пробирку на штатив для образцов CAPILLARYS 3 & MC.
- В начале серии анализов вдвиньте штатив для образцов в систему CAPILLARYS 3.

ПРИМЕЧАНИЕ: Рекомендуется разместить образцы объемом от 400 до 800 мкл на общем штативе для образцов и провести их анализ в начале серии. Перед тем, как поместить штатив с образцами в конических пробирках в систему, хорошенько перемешайте образцы. При отсутствии этикетки со штрих-кодом на конической пробирке образец невозможно идентифицировать.

(3) Анализ образцов объемом от 100 до 300 мкл:

- Встряхивайте подлежащий анализу образец цельной венозной крови в течение 5 секунд.
- Добавьте в коническую пробирку для контрольных материалов образец цельной крови (не менее 100 мкл) и закройте пробирку крышкой.
- Идентифицируйте пробирку по соответствующей наклейке со штрих-кодом образца.
- Поместите пробирку на штатив для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC.
- В начале серии анализов вдвиньте штатив для образцов малого объема в систему CAPILLARYS 3.

ПРИМЕЧАНИЕ: Рекомендуется разместить образцы объемом от 100 до 300 мкл на общем штативе для образцов и провести их анализ в начале серии. Перед тем, как поместить штатив CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES с анализируемыми образцами в конических пробирках в систему, хорошенько перемешайте образцы. При отсутствии этикетки со штрих-кодом на конической пробирке образец невозможно идентифицировать.

(4) Анализ эритроцитов:

Приготовьте эритроциты по следующей методике:

- центрифугируйте цельную кровь для получения слоя эритроцитов;
- удалите плазму и измерьте объем удаленной плазмы;
- промойте эритроциты 10 объемами физиологического раствора 3 раза (центрифугируйте после каждой стадии промывки);
- отделите избыток физиологического раствора над слоем эритроцитов;
- внесите эритроциты в коническую пробирку для контрольного образца;
- смешайте эритроциты с объемом физиологического раствора, равным объему удаленной плазмы (минимальный конечный объем образца = 1 мл);
- закройте пробирку крышкой;
- встряхивайте в течение 5 с.;
- проведите анализ данного образца по стандартной методике анализа.

ПРИМЕЧАНИЕ: идентифицируйте пробирку с крышкой для контролей. При отсутствии наклейки со штрих-кодом на конической пробирке образец невозможно идентифицировать.

Не используйте образцы

- Не используйте коагулированные образцы крови.
- Не используйте старые, неправильно хранившиеся образцы; автоматическое гемолизирование образцов может быть неполным при наличии в образцах вязких

агрегатов эритроцитов, что повлияет на отбор образцов пробоотборником. Продукты распада гемоглобина могут повлиять на электрофоретический профиль: дополнительные фракции могут мигрировать ближе к катоду, чем Hb A2 и/или ближе к катоду, чем Hb A0 (между Hb A0 и Hb A2) и/или ближе к аноду, чем Hb A0 (в зону миграции «другие Hb A»).

• Не проводите напрямую анализ пробирок, содержащих менее 800 мкл крови.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

CAPILLARYS 3 – система, определяющая полный гемоглобиновый профиль для количественного анализа фракции Hb A1c. Разделенные в кварцевых капиллярах гемоглобины детектируются прямым методом по поглощению на длине волны 415 нм.

ПРИМЕЧАНИЕ: в данной инструкции название «CAPILLARYS 3» используется применительно к системам CAPILLARYS 3 OCTA, CAPILLARYS 3 TERA компании SEBIA.

Методика анализа CAPI 3 Hb A1c, выполняемая на приборе CAPILLARYS 3, сертифицирована Национальной Программой Стандартизации Гликогемоглобина (NGSP).

CAPILLARYS 3 – это система для анализа гемоглобина в параллельных капиллярах. При количественном анализе гемоглобина для прогона образцов используются 8 или 12 капилляров.

Последовательность автоматических этапов следующая:

- Идентификация штативов для образцов при помощи RFID (радиочастотной метки),
- Считывание штрих-кодов с пробирок с образцами (до 8-ми пробирок),
- Перемешивание образцов крови перед анализом,
- Гемолиз и разведение образцов в сегментах для разведения,
- Промывка капилляров,
- Инъекция гемолизированных образцов,
- Разделение гемоглобинов и их прямая детекция в капиллярах.

Ручные этапы методики включают:

- Размещение пробирок с образцами (закрытых крышками) в штативах для образцов,
- Загрузка штативов в систему CAPILLARYS 3,
- Извлечение штативов для образцов из системы и пробирок с образцами из штативов после проведения анализа,
- Удаление контейнера с использованными сегментами для разведения.

ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ К СИСТЕМЕ CAPILLARYS 3.

1. ПОДГОТОВКА ПРИБОРА CAPILLARYS К АНАЛИЗУ

1. Включите систему CAPILLARYS 3 и компьютер.
2. Дождитесь окончания инициализации системы.
3. Запустите программу PHORESIS для обработки данных, установленную на компьютере.
4. Набор реагентов для количественного определения гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (CAPI 3 Hb A1c) предназначен для запуска совместно с программой анализа "Hb A1c" на системе CAPILLARYS 3. Для выбора программы анализа "Hb A1c" и установки флаконов с буфером и гемолизующим раствором в систему обратитесь к руководству пользователя к системе CAPILLARYS 3. При необходимости поместите флакон с восстановленным промывочным раствором в систему.

5. Штатив содержит 8 позиций для пробирок. Поместите до 8-ми закрытых пробирок с цельной кровью в штатив, при этом штрих-коды пробирок должны быть видны в прорезях штатива.

6. Возьмите упаковку с сегментами для разведения, держа ее за ручку, и поместите ее в устройство автоподачи сегментов для разведения системы CAPILLARYS 3. После этого удалите крепление (при отсутствии сегментов для разведения появится сообщение на экране).

7. Поместите новый контейнер для использованных сегментов для разведения в систему CAPILLARYS 3 в отведенное для него место.

8. Поместите штатив с пробирками в систему CAPILLARYS 3 через отсек загрузки, расположенный с правой стороны системы. В систему можно одновременно загрузить до 15 штативов.

ПРИМЕЧАНИЯ:

- При анализе контрольного материала крови рекомендуется использовать специальные пробирки с крышками для контролей и штатив № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC или обычный штатив для образцов.

- Не анализируйте образцы крови в штативе № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC; результаты анализа будут недостоверными.

9. Извлеките штативы с проанализированными материалами из левой части системы.

10. При необходимости аккуратно извлеките контейнер с использованными сегментами для разведения и утилизируйте его.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Аккуратно обращайтесь с контейнерами, содержащими использованные сегменты для разведения с биологическим материалом.

РАЗВЕДЕНИЕ – МИГРАЦИЯ – ОПИСАНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ ЭТАПОВ

1. Идентификация штативов для образцов по RFID.

2. Считывание штрих-кодов с пробирок с образцами.

3. Перемешивание содержимого пробирок.

4. Разведение образцов гемолизирующим раствором. После каждого забора пробы происходит промывка пробоотборника.

5. Промывка капилляров.

6. Инъекция разведенных образцов в капилляры.

7. Миграция в течение 7 минут при постоянном напряжении и температуре, контролируемой элементом Пельтье.

8. Детекция гемоглобинов прямым способом на длине волны 415 нм. Полученная электрофореграмма передается с системы на компьютер, на котором установлено программное обеспечение для обработки данных.

II. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

В конце каждого анализа данные передаются с системы на компьютер в программное обеспечение для обработки данных, и на экране компьютера отображаются полученные электрофореграммы. Количественное определение фракции Hb A1c проводится автоматически. Концентрации Hb A1c стандартизируются и отображаются в процентах (с одним десятичным знаком) и в ммоль/моль (без десятичных знаков) в соответствии с рекомендациями IFCC (Ragnar Hanas *et al*, 2010).

ПРИМЕЧАНИЕ: Поскольку оценка материала (нормальный или патологический, т.е. с повышенным Hb A1c) происходит на основании фактической концентрации Hb A1c в ммоль/моль (которая рассчитывается программным обеспечением с округлением до целого числа), то возможны несоответствия при определении уровней Hb A1c.

близких к пороговым значениям.

Идентификация образцов с нормальным и повышенным содержанием Hb A1c выполняется автоматически, при этом в окне просмотра электрофореграмм профили образцов с нормальным значением Hb A1c отображаются бирюзовым цветом, а образцов с повышенным содержанием Hb A1c - оранжевым:

- Нормальные образцы крови с «нормальной» концентрацией Нb А1с ≤ 42 ммоль/моль (6,0 %) окрашиваются бирюзовым цветом;

- Образцы крови с повышенной концентрацией Hb A1c > 42 ммоль/моль (6,0 %) окрашиваются оранжевым цветом.

Электрофореграммы образцов с отклонениями (например, с дополнительными фракциями или отсутствующими нормальными фракциями Hb A1c, другие Hb A, Hb A0 и Hb A2) окрашиваются малиновым цветом с пометками "Atypical profile" и "Hb A1c(*)".

Электрофореграммы автоматически центрируются относительно фракции Hb A0 для облегчения их интерпретации.

В таблице ниже представлены выводимые предупреждения и сообщения, а также алгоритм действий при их появлении:

Если концентрация Hb A2 в образце превышает 3,0 %, то около названия фракции отображается восклицательный знак ("Hb A2 !"). В этом случае можно предположить наличие бета-талассемии, которая может оказывать влияние на образование Hb A1c (патофизиологическая интерференция). Тем не менее, полученная концентрация Hb A1c позволяет оценить динамику состояния пациента.

III. ЗАВЕРШЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По завершении каждой серии исследований пользователь должен запустить процедуру выключения (Shutdown) системы CAPILLARYS 3, что необходимо для сохранения капилляров в работоспособном состоянии.

Предупреждение				
	(красный) Значение Hb A1c отличается от установленного (специфично для калибраторов)	(желтый) Не обнаружены фракции Hb A0 и / или Hb A1c	(малиновый) Недостаточная оптическая плотность фракции Hb A0	"Atypical profile" (присутствие дополнительной фракции или отсутствие нормальной фракции)
Анализируемый образец	Сообщение "analysis of the calibrator not in conformity": проанализируйте контрольный материал в штативе № 0 или повторите калибровку (капилляры, на которых калибровка прошла неудачно деактивируются, и значения Hb A1c в образцах крови и контрольных материалах, проанализированных в указанных капиллярах, в этом случае			
	/			

не отображаются).					
Контрольные образцы, проидентифицированные наклейками со штрих-кодом	/	Значения Hb A1c не отображаются	/	/	В режиме Quality Control (Контроль качества): "+" или "-" указывает на результат сравнения уровня Hb A1c с введенными оператором значениями.
	/	Сообщение "analysis of the control not in conformity": 1. повторить анализ на штативе № 0 того же контрольного материала, 2. повторите анализ другого контрольного материала, 3. если ошибка повторяется, то обратитесь в службу технической поддержки компании SEBIA.			При появлении сообщения "analysis of the control not in conformity" в режиме Quality Control (Контроль качества) необходимо повторить калибровку.
Образцы крови пациентов	Значения Hb A1c не отображаются (при наличии "плеча" у пика Hb A1c и/или Hb A0)	Подозрение на наличие аномальных форм Hb или сбой при позиционировании электрофореграммы, повторите анализ для подтверждения	Сообщение: "too low OD" (< 0.06) при анализе нормального образца крови, повторите анализ. Если результат подтвердится, концентрацию Hb A1c можно привести в качестве результата анализа.	"atypical profile" и "Hb A1c (*)": подозрение на присутствие аномальной формы Hb.	/

IV. НАПОЛНЕНИЕ КОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ РЕАГЕНТОВ И УДАЛЕНИЕ ОТРАБОТАННЫХ РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Система CAPILLARYS 3 имеет систему автоматического контроля уровня реагентов (при помощи RFID) и отработанных расходных материалов (сегментов для разведения).

ВАЖНО: Необходимо соблюдать предписанные положения флаконов с промывочным раствором и водой, а также контейнера для отходов. На экране системы CAPILLARYS 3 в меню "Main compartment" для управления реагентами появится информация, при необходимости выполнить одно из следующих действий:

- Установить новый флакон с буфером и/или,
- Установить новый флакон с гемолизирующим раствором и/или,
- Наполнить флакон рабочим промывочным раствором и/или,
- Наполнить флакон свежей отфильтрованной дистиллированной или деионизированной водой для промывки капилляров и/или,
- Опустошить контейнер для отходов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не используйте бытовую дистиллированную или

деионизированную воду, такую как, например, воду для утюгов (риск необратимого повреждения капилляров). Используйте, например, воду для инъекций.

ВАЖНО: Перед наполнением флакона для воды рекомендуется промыть его достаточным количеством дистиллированной или деионизированной воды.
ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ К СИСТЕМЕ CAPILLARYS 3.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

См. "НЕОБХОДИМЫЕ РЕАГЕНТЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА", раздел "Набор универсальных контрольных материалов для оценки гликированного гемоглобина Hb A_{1c} методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (MULTI-SYSTEM Hb A_{1c} CAPILLARY CONTROLS)".

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если результаты анализа контрольных материалов выходят за пределы заданного диапазона, то образцы, проанализированные с момента последней удачной постановки контрольного материала, должны быть проанализированы вновь.

ВАЖНО: Для оптимального использования универсальных контрольных материалов в системе CAPILLARYS 3 необходимо использовать специальные пробирки с крышками для контролей (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ") и наклейки со штрих-кодами для идентификации пробирок с контрольными материалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения

Относительная концентрация (процентная) отдельных зон гемоглобина и, прежде всего, калиброванная концентрация Hb A_{1c} определяется путем прямого измерения поглощения в капиллярах при длине волны 415 нм.

Пороговое значение концентрации Hb A_{1c} для диагностики сахарного диабета:

Пороговые значения концентрации Hb A_{1c} для диагностики сахарного диабета приведены в действующих местных руководствах.

Ожидаемый диапазон значений гемоглобина A_{1c} установлен по данным Американской диабетической ассоциации (Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care 2017, 40 (Suppl. 1)).

Категория	Диапазон Hb A _{1c} (МФКХЛМ)	Диапазон Hb A _{1c}
Норма	< 39 ммоль/моль	< 5,7 %
Преддиабет (повышенный риск развития)	39 ммоль/моль – 47 ммоль/моль	5,7 % – 6,4 %
Диабет	≥ 48 ммоль/моль	≥ 6,5 %

Критерии диагностики сахарного диабета, принятые Американской диабетической ассоциацией (АДА) в клинической практике:

Ожидаемый диапазон значений Hb A_{1c} у взрослых, которым не поставлен диагноз «сахарный диабет» составляет 20 – 42 ммоль/моль, или 4,0 – 6,0 %. Тем не менее каждая лаборатория должна проверять (или устанавливать) диапазон нормальных значений и целевой уровень содержания Hb A_{1c} в своей стране с учетом пола, возраста, этнической принадлежности и индивидуальных особенностей пациентов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Полученное при анализе значение Hb A_{1c} в образце, содержащем вариант гемоглобина, нельзя сравнивать с нормальным значением гемоглобина Hb A_{1c} при постановке диагноза. Согласно рекомендациям IFCC и NGSP это нормальное значение было установлено для лиц без гемоглобинопатий. Для атипичных образцов (с вариантами гемоглобина) нормальное значение для Hb A_{1c} не отображается программным обеспечением, но полученное значение Hb A_{1c}

позволяет оценить динамику состояния пациента при последующих обследованиях.

Интерпретация

См. раздел *ELECTROPHORETIC PATTERNS*.

Интерферирующие факторы

ПРИМЕЧАНИЕ: Основные искажающие факторы, влияющие на результаты количественного определения Hb A1c, оценивались в исследовании, проведенном в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI – США) EP7-A2

«Проверка искажающих факторов в клинической химии: утвержденное руководство – издание второе».

Результаты приведены ниже:

- Не было выявлено существенного интерферирующего воздействия на методику анализа CAP1 3 Hb A1c высоких концентраций следующих факторов:

Интерферирующее вещество	Концентрация	Спецификация
Билирубин	70 мг/дл (1197 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
D-глюкоза	1000 мг/дл (55 мМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Общий белок	149,5 г/л	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Триглицериды	3,58 г/дл (40,9 мМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Мочевина	265 мг/дл (44,2 мМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Ревматоидный фактор	1294 МЕ/мл	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Ацетилсалициловая кислота	1000 мг/дл (55,56 мМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Ацетилцистенин	200 мг/дл (12,3 мМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Аскорбиновая кислота	300 мг/дл (17045 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Глибенкламид	3 мг/дл	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Ампициллин-На	1000 мг/дл (28653 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Парацетамол	200 мг/л (1325 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Цефокситин	2500 мг/дл (58548 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Доксициклин	50 мг/дл (1123,6 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Леводопа	40 мг/дл	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Метформин	5 мг/дл	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Метилдопа	40 мг/дл (1896 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Метронидазол	200 мг/дл (11696 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Гепарин	5000 ед/л	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Ибупрофен	500 мг/л (2427 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Фенилбутазон	400 мг/л	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Циклоспорин	5 мг/л	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Рифампицин	70 мг/л (85,1 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Теофиллин	100 мг/л (556 мкМ)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
HbA1a+b	0,20 мг/мл	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Гликированный альбумин	2,2 мг/мл	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Карбамилированный гемоглобин	7,2 % (8,1 мг/мл)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Лабильный Уровень HbA1c	20,8 % (20,0 мг/мл)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Ацетилированный гемоглобин	3,6 % (4,2 мг/мл)	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Hb S	40.8 %	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Hb C	37.6 %	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Hb D	41.3 %	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Hb E	26.8 %	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Гемоглобин Hb F	23 %	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$
Гемоглобин Hb A2	7.8 %	Среднее относительное отклонение $\leq 7.0 \%$

Производные гемоглобина и перекрестные реактанты:

- Влияние на методику CAPI 3 Hb A1c не обнаружено ввиду присутствия карбамелированного гемоглобина ($\leq 8,1$ мг/мл или 7,2 %), Hb A1a+b ($\leq 0,20$ мг/мл) и неустойчивого Hb A1c ($\leq 20,0$ мг/мл или 20,8 %).
- Ацетилированный гемоглобин способен мигрировать в зоне миграции минорных фракций гемоглобина; в условиях наличия ацетилированного гемоглобина ($\leq 4,2$ мг/мл или 3,6 %) влияние на количественную оценку фракции Hb A1c не наблюдалось.
- Влияние на методику CAPI 3 Hb A1c не обнаружено ввиду присутствия гликированного альбумина ($\leq 2,2$ мг/мл).

Анализы с вариантными формами гемоглобина:

- Уровни Hb F вплоть до 23 % в образцах крови не влияют на количественное определение фракции Hb A1c ; если уровень Hb F выше 23 %, программа выдает результат, а также следующее предупреждение: «Нетипичный профиль – возможны помехи при количественном определении, если уровень Hb F или вариантных форм гемоглобина > 23 %».
- Концентрация Hb A2 до 7,8 % в образце крови не влияет на количественную оценку фракции Hb A1c.
- Влияние на количественную оценку фракции Hb A1c не наблюдалось в условиях присутствия основных фракций аномальных гемоглобинов Hb S ($\leq 40,8$ %), Hb C ($\leq 37,6$ %), Hb D ($\leq 41,3$ %) и Hb E ($\leq 26,8$ %). Однако в связи с многообразием типов гемоглобина, присутствие другого типа гемоглобина может наблюдаться в зоне миграции Hb A1c; в случае «плеча» пика для Hb A1c программа обработки не выдаст результат (как и в случае присутствия гемоглобина Барта (Hb Bart's)).
- Гликированные формы часто встречающихся вариантов гемоглобина (например, Hb S, Hb C, Hb D или Hb E) мигрируют вместе с фракцией Hb A0 или минорной Hb A1 (фракция "другие Hb A"), не влияя на результаты анализа Hb A1c.
- Некоторые варианты гемоглобинов могут проявляться в виде "плеча" пика фракции Hb A0 и могут не распознаваться программным обеспечением. Только визуальная оценка электрофореграммы позволяет выявить это "плечо". Для подтверждения присутствия аномальной формы гемоглобина необходимо выполнить дополнительные исследования.
- Некоторые варианты гемоглобинов, мигрирующие рядом с Hb A0 или вместе с Hb A0, могут давать дополнительную гликированную фракцию ("X1c"), мигрирующую отдельно от Hb A1c. В этом случае электрофоретический профиль будет помечен как "Атипичный профиль" ("Atypical profile"). Не выдавайте результат анализа Hb A1c такого образца.
- При анализе образцов, не содержащих Hb A (например, гомозиготных пациентов или пациентов с гетерозиготными вариантами S/S или S/C), Hb F может быть ошибочно принят за Hb A0 в связи с похожим расположением их зон миграции. Однако программное обеспечение не выдаст результатов анализа по той причине, что Hb A1c в таких образцах отсутствует.
- Некоторые вариантные гемоглобины (например, J Baltimore) могут мигрировать достаточно близко к фракции Hb A1c, приводя к искажению результатов количественного определения (заниженные результаты в связи с недостаточным возвратом к базовой линии).
В случае его регистрации такой результат, помеченный как «Нетипичный профиль», подлежит проверке оператором.

- У пациентов с острой кровопотерей на электрофореграмме отображается

ложнозаниженный уровень Hb A_{1c} из-за большого содержания молодых эритроцитов.

- Аномальный срок жизни эритроцитов, наблюдаемый при гемолитической анемии, полицитемии или после脾эктомии, может влиять на значение Hb A_{1c}. Тем не менее, значение гликированного гемоглобина позволяет оценить динамику состояния таких пациентов при последующих обследованиях.
- Для некоторых пациентов, скорость миграции образца может быть повышенной, что может привести к смещению профиля и сделать распознавание зон невозможным (это может наблюдаться в некоторых случаях взятия образцов у пациентов, например, с гиперлейкоцитозом). В таком случае рекомендуется промыть эритроциты и провести повторный анализ образцов в соответствии со стандартной методикой (см. параграф «Приготовление образцов. Особые случаи»).

Ограничения

- См. раздел "ОБРАЗЦЫ ДЛЯ АНАЛИЗА".

- Анализируйте только образцы крови, собранные в пробирки, указанные в параграфе «НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ», или в пробирки аналогичных размеров, одобренные для использования в клиничко-диагностических лабораториях. Для получения подробной информации обратитесь в службу технической поддержки.

- Не анализируйте образцы крови менее 800 мкл без предварительной подготовки.

- Не используйте старые, неправильно хранившиеся образцы; продукты распада гемоглобина могут повлиять на электрофоретический профиль после хранения образца в течение 7 дней. При анализе таких образцов могут обнаруживаться дополнительные фракции, мигрирующие ближе к катоду, чем Hb A₂ и/или ближе к катоду, чем Hb A₀ (между Hb A₀ и Hb A₂) и/или ближе к аноду, чем Hb A₀ (в зону миграции «другие Hb A»).

- После 10 дней хранения в образце могут образовываться вязкие агрегаты эритроцитов, которые следует удалить перед проведением анализа.

- В некоторых образцах крови пациентов с A/C гетерозиготным вариантом гемоглобина в присутствии Hb F значение Hb A₀ может быть определено с погрешностью.

- В силу ограничений разрешающей способности и чувствительности зонального электрофореза концентрация Hb A_{1c} может быть не определена в присутствии любых вариантов гемоглобина в образце крови.

- Набор CAP1 3 Hb A_{1c} не предназначен:

- для использования «по месту лечения»;
- для ежедневного мониторинга уровня глюкозы;
- для использования вместо ежедневного самостоятельного контроля уровня глюкозы в моче и крови;
- для использования вместо контроля уровня глюкозы у педиатрических пациентов, беременных женщин или у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа;
- для анализа образцов, взятых у пациентов с уровнем общего гемоглобина ниже 2,9 г/дл или выше 30,5 г/дл или с любыми видами гемоглобинопатии, которые могут помешать определению;
- для диагностики диабета во время беременности или для диагностики гестационного диабета. Hb A_{1c} отражает средний уровень глюкозы в крови за предыдущие 3 месяца (средняя продолжительность жизни эритроцитов), который, следовательно, может быть ложно низким во время беременности или любого другого состояния, связанного с ранним началом гипергликемии и (или) снижением выживаемости эритроцитов;
- для диагностики диабета у пациентов со следующими состояниями:
- любое состояние, изменяющее продолжительность жизни эритроцитов, включая недавнюю потерю крови, переливание крови, дефицит железа, гемолитическую анемию (в том числе наследственный сфероцитоз) или другие гемолитические

заболевания, гемоглобинопатии и талассемии, так как измененная скорость обновления эритроцитов влияет на взаимосвязь между средними значениями глюкозы в крови и значениями Hb A_{1c}.

- злокачественные новообразования или тяжелые хронические заболевания печени и почек.

• В случаях быстро развивающегося сахарного диабета I-го типа увеличение значений Hb A_{1c} может быть замедленно на фоне резкого увеличения уровня глюкозы. В указанных случаях сахарный диабет необходимо диагностировать на основе уровня глюкозы в плазме крови и (или) по характерным клиническим симптомам.

• Значительная отрицательная интерференция наблюдалась при концентрации фетального гемоглобина (Hb F) > 23 %. Показатели Hb A_{1c} являются недействительными для пациентов с высоким содержанием Hb F (> 23 %), в том числе для пациентов с известным наследственным персистированием фетального гемоглобина.

Решение проблем

При возникновении проблем при выполнении анализа в том случае, если были соблюдены все требования к процедуре анализа, подготовке и хранению материалов и образцов, указанные в инструкциях обратитесь к уполномоченному представителю производителя: ЗАО «ФИРМА ГАЛЕН», Россия, 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 8, стр. 1, этаж 4, офис 414, galen@galen.ru.

ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА

	Показатель	Спецификация
1.	Коэффициент вариации:	
1.1.	Повторяемость, CV, %	CV ≤ 2,0 %
1.2.	Воспроизводимость, CV, %	CV ≤ 3,0 %
1.3.	Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными изделиями одной серии, %	Допустимый разброс ≤ 1%
2.	Тест на «открытие», %	+/- 10% от расчетного значения
3.	Линейность	В диапазоне концентрации общего гемоглобина от 2,9 г/дл до 30,5 г/дл результат определения не должен отличаться от приписанного значения более чем на +/-10%

Правильность

Исследование внутренней согласованности результатов, полученных по методике CAP1 3 Hb A_{1c} на системе CAPILLARYS 3, проводилось согласно рекомендациям Института клинических лабораторных стандартов (CLSI, США) EP09-A2 «Сравнение методов и оценка систематических погрешностей для образцов крови пациентов: утвержденное руководство — издание второе (промежуточная редакция)».

Результаты анализа концентраций (ммоль/моль) и процентного содержания (%) Hb A_{1c} получены с помощью рекомендованных Институтом CLSI статистических

инструментов.

Уровни Hb A1c определяли в 152 образцах крови, включая образцы с нормальными и повышенными концентрациями Hb A1c; обе эти оценки основаны на электрофоретическом разделении, полученном с помощью методики CAPI 3 Hb A1c на системе CAPILLARYS 3 и доступной на рынке методики высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения Hb A1c, отвечающей требованиям стандарта NGSP.

Измеренные значения концентраций и процентного содержания Hb A1c, полученные с помощью обеих методик, были проанализированы статистическим методом линейной регрессии. Результаты линейного регрессионного анализа представлены в таблице ниже ($y = \text{CAPI 3 Hb A1c}$); оценка чувствительности и специфичности методики CAPI 3 Hb A1c по сравнению со стандартной методикой была проведена с использованием рекомендуемого метода (Wendling, 1986):

Hb A1c	Коэффициент корреляции	Точка пересечения с осью Y	Наклон	Диапазон значений CAPI 3 Hb A1c	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Концентрация (ммоль/моль)	0,999	-1,122	1,012	20–157	91,8	100,0
Процентное содержание (%)	0,999	-0,142	1,014	3,9–16,5	94,8	100,0

Предельное фоновое значение (ПФЗ) – предел обнаружения (ПО)

Определение предельного фонового значения (ПФЗ) и предела обнаружения (ПО) методики CAPI 3 Hb A1c проводилось в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США) EP17-A «Протоколы определения предела обнаружения и предела количественного определения: утвержденное руководство».

Предельное фоновое значение (ПФЗ) и предел обнаружения (ПО) были определены в ходе исследования пяти образцов без Hb A1c и пяти образцов с низким содержанием Hb A1c, соответственно.

Результаты исследований следующие: ПФЗ = 0,1 %, ПО = 1,2 %.

Противопоказания к применению.

Не применимо к данному изделию для in vitro диагностики

Возможные побочные действия.

Не применимо к данному изделию для in vitro диагностики

Условия транспортировки и использования:

Изделие может транспортироваться всеми видами крытого транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующих на данном виде транспорта при обеспечении температуры транспортирования от 2 до 8 °C в защищенном от света месте, при нормальном давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.), а также относительной влажности до 80%. При транспортировке набор может храниться без охлаждения (при температуре от 15 до 30 °C) до 15 дней без ухудшения его аналитических характеристик.

Условия использования:

- температура: 15-30 °C
- давление 101,3 кПа (760 мм рт. ст.)
- относительная влажность до 80%.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ

EN ISO 13485:2016 ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования
EN 13612:2002 EN 13612:2002/AC:2002	Оценка функциональных характеристик медицинских изделия для диагностики in vitro
EN ISO 23640:2015 ISO 23640:2011	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
EN 13641: 2002	Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики in vitro
EN 13975:2003	Процедуры отбора проб, используемые для приемных лабораторных испытаний медицинского диагностического оборудования. Статистические аспекты
EN 14136:2004	Применение схем внешней оценки качества при оценке качества методов диагностики in vitro
EN ISO 14971:2012 ISO 14971:2007	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN ISO 15193:2009 ISO 15193:2009	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования к описанию референтных методик выполнения измерений
EN ISO 15194:2009 ISO 15193:2009	Медицинские изделия для in vitro диагностики. Измерение величин в образцах биологического происхождения. Требования к аттестованным стандартным образцам и содержанию сопроводительной документации
EN ISO 15223-1:2016 ISO 15193:2016	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
EN ISO 18113-1:2011 ISO 18113-1:2011	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2:2011 ISO 18113-2: 2009	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При работе с набором следует соблюдать требования ГОСТ Р 52905-2007 «Лаборатории медицинские. Требования безопасности».

Допускать к работе с набором только персонал, прошедший инструктажи по работе с изделием и оборудованием.

Перед началом работы ознакомиться с инструкцией и применять набор строго по назначению.

Поскольку изделие нужно для анализа потенциально инфицированных материалов, при работе с набором использовать средства индивидуальной защиты, разрешенные к применению на территории РФ. Рекомендуется использование защитных перчаток, защитных очков, рабочей защитной одежды.

Запрещается прием пищи, использование косметических средств и курение в помещениях, предназначенных для работы с наборами.

Убирать и дезинфицировать разлитые образцы или реактивы, используя дезинфицирующие средства в соответствии с МУ-287-113.

Удалять неиспользованные реактивы в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.2790-10.

Все использованные одноразовые материалы и остатки образцов должны быть подвергнуты обработке дезинфицирующими средствами с последующей утилизацией в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.2790-10 и МУ-287-113.

При попадании жидких компонентов набора на кожу: смыть большим количеством воды с мылом. При попадании в глаза: промыть большим количеством воды, затем обратиться к врачу.

1. Abraham EC (1985). Glycosylated hemoglobins - methods of analysis and clinical applications, Clinical and Biochemical Analysis, Vol 19.
2. Aksungar FB, Serteser M, Coşkun A, Ünsal I (2013). A comparison between turbidimetric inhibition immunoassay and capillary electrophoresis in glycated hemoglobin (HbA1c) measurement. Clin. Chem. Lab. Med. DOI 10.1515/cclm-2013-0033.
3. American Diabetes Association (1999). Clinical practice recommendations: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care, 22 (suppl): S32 – 41.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. Diabetes Care. 2012 Jan, 35, Suppl 1: S11-S63.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016 Jan, 39, Suppl 1.
6. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M (2010). Biological variability of glycated hemoglobin. Clinica Chimica Acta, 411: 1606 – 1610.
7. Bridges KR et al (1975). The acetylation of hemoglobin by aspirin in vitro and in vivo. J. Clin. Invest., 56: 201-207.
8. Flückiger R et al (1981). Hemoglobin carbamylation in uremia, N. Engl. J. Med., 304: 823 - 827.
9. Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT et al (2000). Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin Hb A1c, Ig A, prolactin, and free testosterone in healthy women. Clin. Chem., 46: 551 – 559.
10. Geistanger et al. (2008). Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for Hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. Clin. Chem., 54, 8: 1379 – 1385.
11. González-Borrachero M.L. et al (2013). Hemoglobin Jerez [$\alpha 2 \beta 2$ 95 (FG2) Lys→Gln]: Performance of HbA1c measurement with five analytical methods, Clin. Chim. Acta, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.022>.
12. Goldsland I (1985). Intra-individual variation: Significant changes in parameters of lipids and carbohydrate metabolism in the individual and intraindividual variation in different test populations. Ann. Clin. Biochem., 22: 618 – 624.
13. Goldstein DE et al (1986). Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications, Clin. Chem., 32: B64-B70.
14. Goldstein DE, Little R, England JD, Wiedmeyer H-M, Mc Kenzie EM. (1986). Methods for quantitating glycosylated hemoglobins: high performance liquid chromatography and thiobarbituric acid colorimetry: In: Clarke WL, Lerner J, Pohl SL, eds. Methods of diabetes research, Vol. 2 Clinical methods. New York: John Wiley, 475 - 504.
15. Guis L, Chaumier A, Le Gall V, Havrez S (Février 2013). Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. Revue Francophone des Laboratoires, 449, 47 – 56.
16. Hanas R, John G. (2010). Consensus statement on the worldwide standardization of the Hemoglobin A1c measurement. Clin. Chem.
17. Heylen O et al (2014). Evaluation of the Sebia CAPILLARYS 2 Flex Piercing for the measurement of HbA1c on venous and capillary blood samples. Am. J. Clin. Pathol., 141: 867 – 877.
18. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umamoto M, Wiedmeyer HM (2004). IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method comparison study. Clin. Chem., 50: 166 - 174.
19. Jaisson S, Leroy N, Meurice J, Guillard E, Gillery P (2012). First evaluation of Capillarys

2 Flex Piercing® (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. Clin. Chem. Lab. Med. DOI 10.1515/ccm-2012-0017.

20. Jaisson S, Leroy N, Desroches C, Tonye-Libyh M, Guillard E, Gillery P (2013). Interference of the most frequent haemoglobin variants on quantification of HbA1c: Comparison between the LC-MS (IFCC reference method) and three routinely used methods. Diabetes Metab. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.004>.
21. Jellum E et al (1997). Diagnostic applications of chromatography and capillary electrophoresis. J. Chromatogr. B, 689, 155 - 164.
22. Jeppsson OJ, Kobold U, Barr J et al (2002). Approved IFCC reference method for the measurement of Hb A1c in human blood. Clin. Chem. Lab. Med., 40: 78 - 89.
23. Jorde R, Dundsford J (2000). Intra-individual variability and longitudinal changes in glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabet. Med. ; 17: 451 - 456.
24. Kilpatrick ES, Meylor PW, Keevil BG (1998). Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. Diabetes Care, 21, 261 - 264.
25. Landers JP (1995). Clinical Capillary Electrophoresis. Clin. Chem., 41, 495 - 509.
26. Lin C-N et al. (2012). Effects of hemoglobin C, D, E, and S traits on measurements of HbA1c by six methods, Clin. Chim. Acta, doi:10.1016/j.cca.2011.12.019.
27. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al for the NGSP Steering Committee (2001). The national glycohemoglobin standardization program: A fiveyears progress report. Clin. Chem., 47: 1985 - 1992.
28. Little RR, Rohlfing CL and Sacks DB (2011). Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. Clinical Chemistry 57, 2: 205 - 214.
29. Little RR, Rohlfing C (2013). The long and winding road to optimal HbA1c measurement, Clin. Chim. Acta (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.026>.
30. Marinova M et al (2013). Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis. Clin. Chim. Acta. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.014>.
31. Mayer TK and Freedman ZR (1983). "Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility" (critical review), Clinica Chimica Acta, 127: 147 - 184.
32. Oda RP et al (1997). Capillary electrophoresis as a clinical tool for the analysis of protein in serum and other body fluids. Electrophoresis, 18, 1715 - 1723.
33. Phillipou G, Phillips PJ (1993). Intraindividual variation of glycohemoglobin: Implications for interpretation and analytical goals. Clin. Chem., 39: 2305 - 2308.
34. Ragnar Hanas, Garry John, and on behalf of the International HbA1c Consensus Committee: 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement (Preamble). Clin. Chem., Aug 2010 ; 56, 8: 1362 - 1364.
35. Rhea JM, Molinaro R (2014). Rare presumptive Hb variant misidentification prevents appropriate Hb A1c result. Clin. Chim. Acta., 431, 111 - 112.
36. Rhea JM, Molinaro R (2014). Pathology consultations on HbA1c methods and interferences. Am. J. Clin. Pathol., 141, 5 - 16.
37. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R et al (2002). Biological variation of glycohemoglobin. Clin. Chem., 48: 1116 - 1118.
38. Rolandsson O et al (2004). Hemoglobin A1c can be analyzed in blood kept frozen at - 80 °C and is not commonly affected by hemolysis in the general population. Metabolism, 53 (11): 1496 - 1499.
39. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE et al (2002). Guidelines and recommendations for

BIBLIOGRAPHIE / BIBLIOGRAPHY

40. Sacks DB et al (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes Mellitus (Special report). Clinical Chemistry, 57: 6, e1–e47.
41. Smaldone A (2008). Glycemic control and hemoglobinopathy: When A1c may not be reliable. Diabetes Spectrum, 21 (1): 46 – 49.
42. Schoos R et al (1981). Les Hémoglobines Glycosylées, Bull. Soc. Lux. Biol. Clin., No. 4.
43. Skeie S, Thue G, Sandberg S (2001). Interpretation of hemoglobin A1c (Hb A1c) values among diabetic patients: Implications for quality specifications for Hb A1c. Clin. Chem., 47: 1212 – 1217.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependant diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1993 ; 329: 977 - 86.
45. Urrechaga E (2012). High-resolution HbA1c separation and hemoglobinopathy detection with capillary electrophoresis. Am. J. Clin. Pathol., 138: 448 – 456.
46. Weykamp C, Waenink-Wiegers H, Kemma E, Siebelder C (2012). HbA1c: performance of the Sebia Capillarys 2 Flex Piercing. Clin. Chem. Lab. Med. DOI 10.1515/cclm-2012-0560.
47. Woodworth A et al (2014). Utilization of assay performance characteristics to estimate Hemoglobin A1c result reliability. Clinical Chemistry, 60: 8.
48. Wendling A (1986). Procédures de diagnostic ou de dépistage: Justification et validité d'un test de diagnostic ou de dépistage-sensibilité- spécificité. Impact - Internat ; Sept: 93 - 97
49. M. Dessi et al (2014) Performances of Capillary Electrophoresis and HPLC Methods in HbA1c Determination: Diagnostic Accuracy in HbS and HbD-Iran variants' Presence. J. Clin. Lab. Anal. DOI 10.1002/jcla.21728.
50. Zhao Z et al, Evaluation of hemoglobin A1c measurement by Capillarys 2 electrophoresis for detection of abnormal glucose tolerance in African immigrants to the United States, Clin Chim Acta (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.025>.
51. K. Gariani, C. Tran, J. Philippe (2011) Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage ? Rev. Med. Suisse, 7, 1238 – 1242.

Рисунок 1

Нормальный паттерн
HbA_{1c} : 5.1 % - 33 ммоль/моль

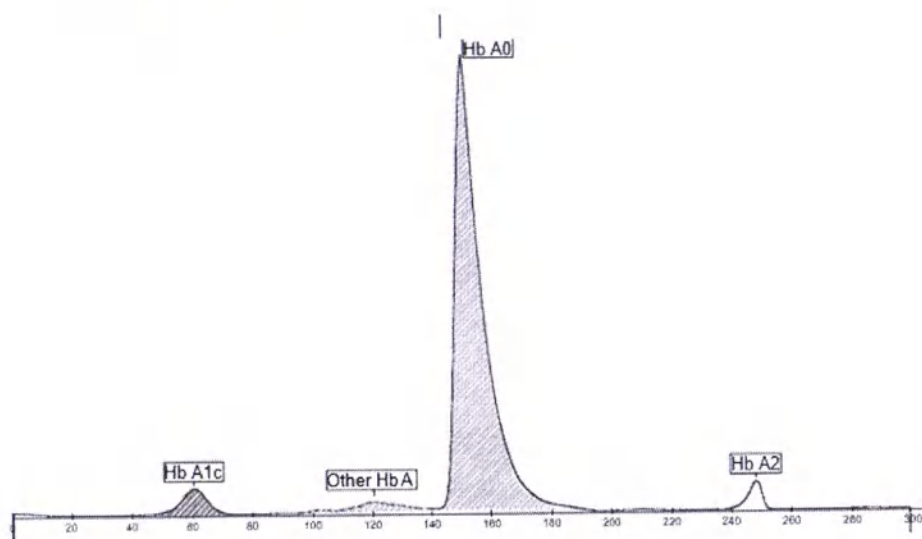


Рисунок 2

Паттерн с повышенный уровнем Hb A_{1c}
HbA_{1c} : 8.3 % - 68 mmol/mol

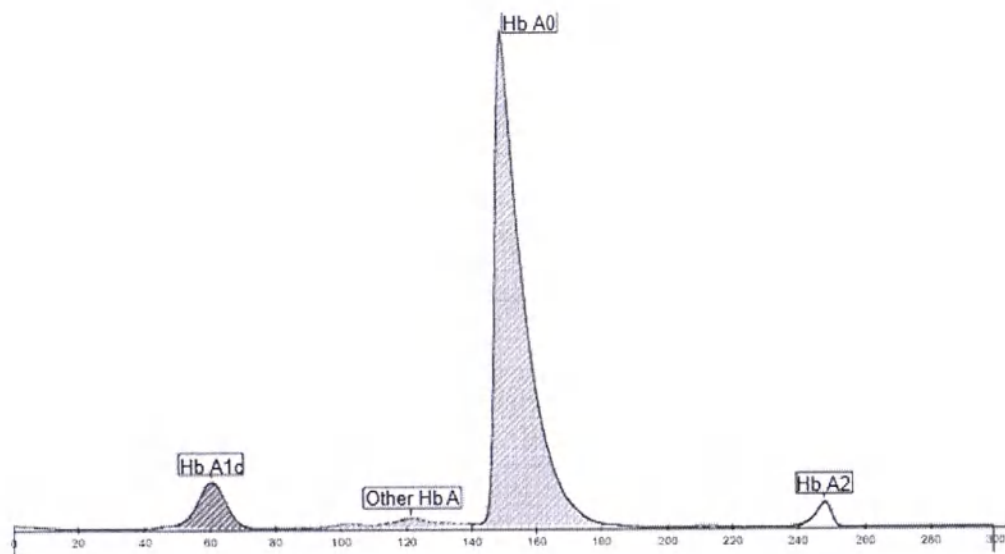


Рисунок 3

Паттерн с вариантным гемоглобином (предположительно Hb S)

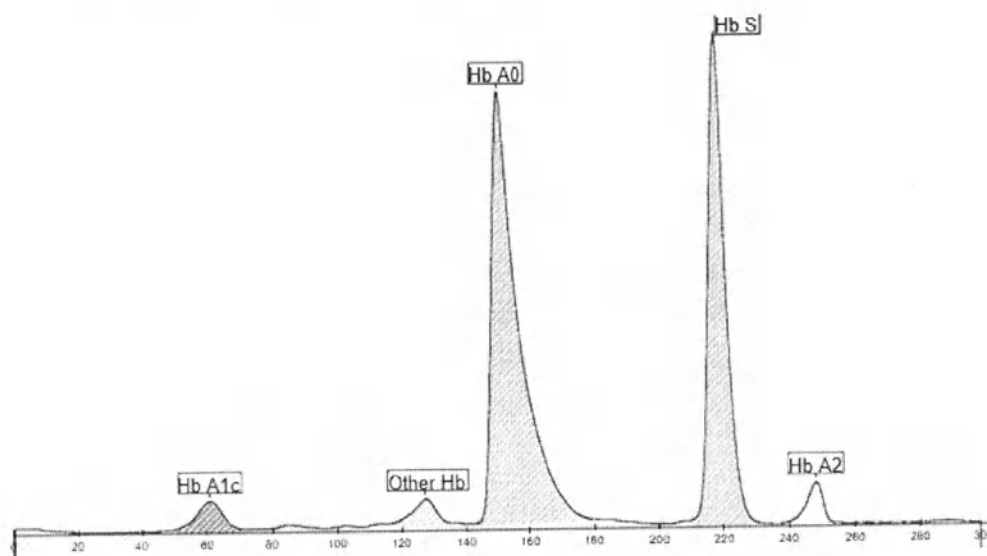
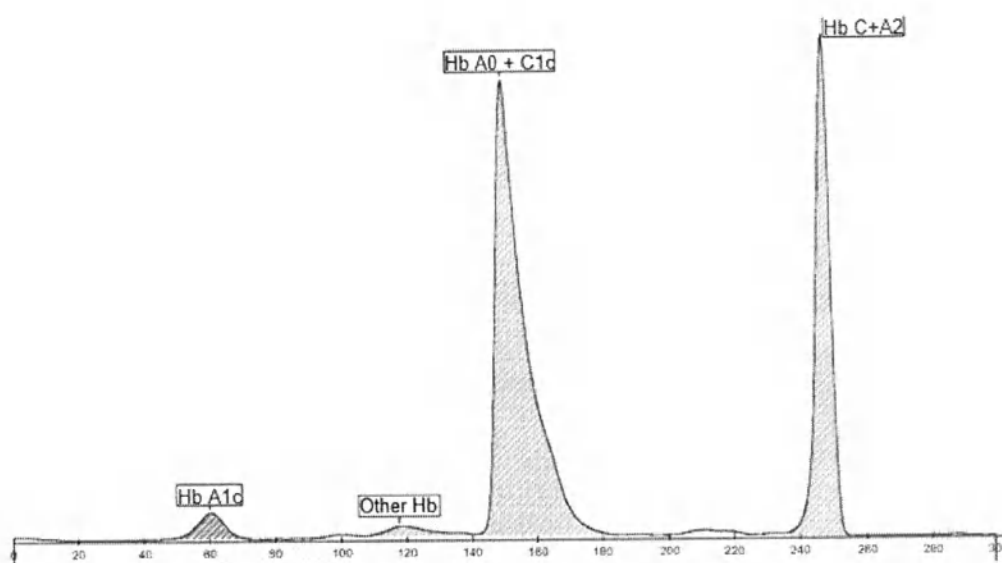
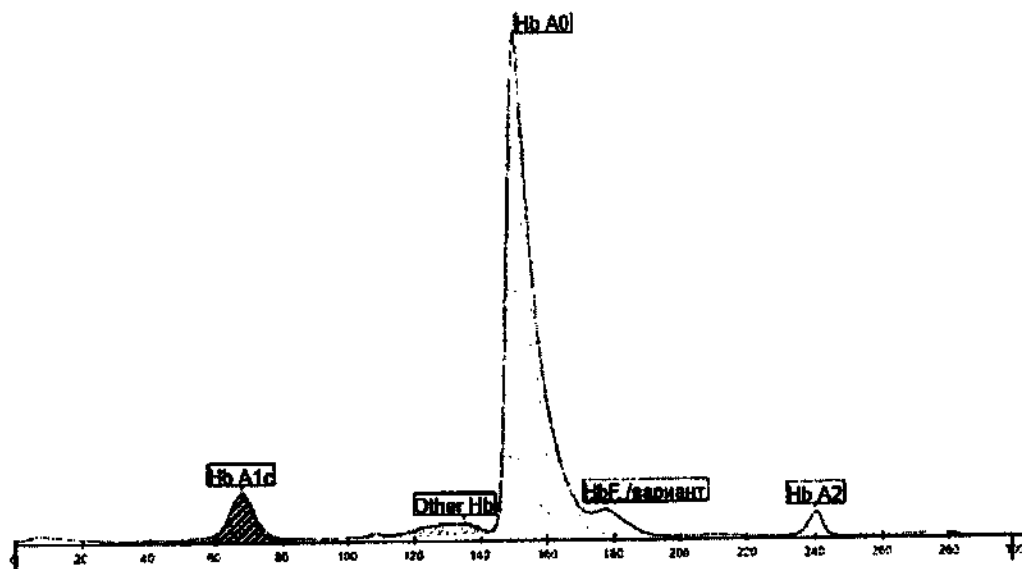


Рисунок 4

Паттерн с вариантным гемоглобином (предположительно Hb C)



Паттерн с Hb F



Уполномоченный представитель производителя: ЗАО «ФИРМА
ГАЛЕН», Россия, 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 8, стр. 1,
этаж 4, офис 414,
Тел.: +7 (495) 925 5675
e-mail: galen@galen.ru.

sebia

Parc Technologique Léonard de Vinci
CP 8010 Lisses - 91008 EVRY Cedex - France
Tél.: 33 (0)1 69 89 80 80 - e-mail: sebia@sebia.com

sebia Benelux SCS / Comm. V
Jan Ollieslagerslaan, 41
1800 Vilvoorde
Belgique / België
Tél. : 32 (0)2 702 64 64
Fax : 32 (0)2 702 64 60
e-mail: sebia.benelux@sebia.be

sebia Brasil.
Rua Barão do Triunfo, 73, Cj 74
CEP 04602-000
São Paulo
Brasil
Tel. : 55 11 3849 0148
Fax : 55 11 3841 9816
e-mail: sebia@sebia.com.br

sebia GmbH
Münsterfeldallee, 6
36041 Fulda
Deutschland
Tel. : 49 (0)661 3 30 81
Fax : 49 (0)661 3 18 81
e-mail: sebia@sebia.de

sebia Hispania S.A.
C/Sicilia, nº 394
08025 Barcelona
España
Tel. : 34 93 208 15 52
Fax : 34 93 458 55 86
e-mail: sebia@sebia.es

sebia Inc.
400-1705 Corporate Drive
Norcross, GA 30093
U.S.A.
Tel. : 1 770 446 - 3707
Fax : 1 770 446 - 8511
e-mail: info@sebia-usa.com

sebia Italia S.r.l.
Via Antonio Meucci, 15/A
50012 Bagno a Ripoli (FI) Italia
Tel. : 39 055 24851
Fax : 39 055 0982083
e-mail: info@sebia.it

sebia Swiss GmbH
Verenastrasse, 4b CH-8832 Wollerau
Switzerland
Tel. : 41 44 787 88 10
Fax : 41 44 787 88 19
e-mail: contact.ch@sebia.com

sebia UK Ltd
River Court, The Meadows Business Park
Station Approach, Blackwater Camberley,
Surrey, GU17 9AB
United Kingdom
Tel. : 44 (0)1276 600636
Fax : 44 (0)1276 38827
e-mail: sales@sebia.co.uk

sebia
Shanghai Representative Office
Cross Tower, Room 2306-07
318 Fuzhou Road
Shanghai 200001
China
Tel. : 00 86 (21) 6350 1655
Fax : 00 86 (21) 6361 2011
e-mail: sebia@sebia.cn

Перевод данного текста выполнен переводчиком Докучаевым Дмитрием Игоревичем.

Российская Федерация

Город Москва

Пятого марта две тысячи двадцать первого года.

Я, Корсик Владимир Константинович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Докучаева Дмитрия Игоревича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2138-п/77-2021-13- 1940

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Всего пронумеровано, пронумеровано
и скреплено печатью 74 лист(а)(ов)

Нотариус

В. К. Корсик



Прошито в количестве 45 листов

«10» марта 2021 года

Директор клинических исследований и
дополнительных сервисов Дирекции
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова



sebia

Reagent kit for the quantitative determination of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (CAPI 3 Hb A1c)

Ref №. 2515

Date: January 27, 2021



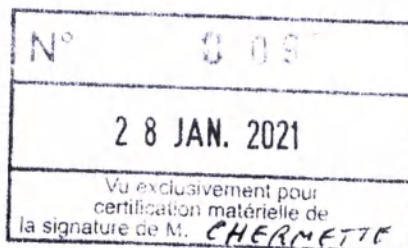
Jean-Marc Chermette
CEO

IVD

CE

2018/12

R_x only



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... CADOT

3. agissant en qualité de... Conseiller

4. est revêtu du sceau timbre de... Chambre de
Commerce et d'Industrie de l'Essonne

Attesté

5. à Paris

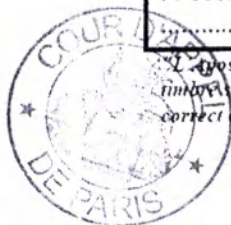
6. le... 2.8 JAN. 2021

7. par le Procureur général... Cour d'appel de Paris

8. sous n° 2139

9. Sceau :

Michel LERNOUT
PREMIER AVOCAT GÉNÉRAL



RUSSIE

"L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu"

NAME OF THE MEDICAL PRODUCT

Reagent kit for quantitative determination of glycated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (**CAP 3 Hb A1c**)

NOTE: Further on, the text may contain "reagent kit", "product", "CAP 3 Hb A1c kit".

INTENDED USE

For In Vitro Diagnostic Use. It is designed for the separation and quantification of glycated fraction of hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis in human whole venous blood. The kit of reagents is used in conjunction with the CAPILLARYS 3 automatic capillary electrophoresis system. It is an auxiliary tool in diagnostics.

FUNCTIONAL PURPOSE.

An auxiliary tool in diagnostics.

Quantitative determination of hemoglobin A1c is effective in monitoring middle-term blood glucose control in diabetic individuals. Quantitative measurement of hemoglobin A1c can be used as an aid in the diagnosis of diabetes mellitus and as an aid in the identification of patients at risk for developing diabetes mellitus.

SAMPLES FOR ANALYSIS

The assay is performed on the hemolysate of whole venous blood samples collected in tubes containing K2EDTA or K3EDTA as anticoagulant.

FIELD OF APPLICATION. INFORMATION ABOUT POTENTIAL CONSUMERS

For In Vitro Diagnostic Use. For professional use in clinical-diagnostic laboratories, by qualified personnel in the field of clinical laboratory diagnostics.

Note: Use of the reagents kit was shown in conjunction with the following instruments (including, but not limited to): CAPILLARYS 3 OCTA, CAPILLARYS 3 TERA systems. Please refer to instruction manuals or contact manufacturer's authorized representatives to clarify the possibility of using the reagents kit with other SEBIA capillary electrophoresis systems.

NOTE: In this instruction sheet, the name "CAPILLARYS 3" is used for the SEBIA CAPILLARYS 3 OCTA and CAPILLARYS 3 TERA automated instruments.

PRINCIPLE OF THE TEST

Hemoglobin glycation is a non-enzymatic reaction between the intra-erythrocyte glucose and the N-terminal amino-group of the hemoglobin β chains. This reaction takes place during the entire life of the red blood cells. The rate of glycated hemoglobin formation is related to the glycemia insofar as the intra-erythrocyte glucose

concentration does not depend on insulin but only on the glycemia. It accumulates in red blood cells during the 120 days of their life.

The level of glycated hemoglobin corresponds to the "integration" of all the glycemic variations during the previous weeks. It can be used :

- as an index of diabetes control. This quantification allows to evaluate the middle term efficiency of treatments,
- as an aid in the diagnosis of diabetes mellitus and as an aid in the identification of patients at risk for developing diabetes mellitus.

Electrophoresis is a well established technique routinely used in clinical laboratories for measuring components from body fluids, including HbA1c glycated fraction. Besides the electrophoresis techniques performed on different media, including agarose gel and chromatography, the capillary electrophoresis has been developed to provide complete automation of this testing with fast separation and good resolution. It is defined as a technique of electrokinetic separation carried out in a tube of internal diameter lower than 100 μm filled with a buffer composed of electrolytes. In many aspects, the methodology can be considered as an intermediary type of technique between classical zone electrophoresis and liquid chromatography.

The CAPILLARYS 3 instrument uses the principle of capillary electrophoresis in free solution that is the most common form of capillary electrophoresis. With this technique, charged molecules are separated by their electrophoretic mobility in an alkaline buffer with a specific pH. Separation also occurs according to the electrolyte pH and electroosmotic flow.

The CAPILLARYS 3 instrument performs all sequences automatically to obtain a full hemoglobin profile for measurement of hemoglobin A1c.

The CAPILLARYS 3 instrument has silica capillaries functioning in parallel allowing 8 simultaneous analyses (CAPILLARYS 3 OCTA) or 12 simultaneous analyses (CAPILLARYS 3 TERA and CAPILLARYS 3 TERA TLA) for HbA1c quantification from whole blood sample. A sample dilution with hemolysing solution is prepared and injected by aspiration at the anodic end of the capillary. A high voltage protein separation is then performed and direct detection of the hemoglobins is made at the cathodic end of the capillary at 415 nm, which is the absorbance wave length specific to hemoglobins. Before each run, the capillaries are washed with a wash solution and prepared for the next analysis with buffer.

Direct detection provides accurate relative quantification of individual hemoglobin A1c fraction.

In addition, the high resolution of CAPI 3 Hb A1c procedure allows the quantification of HbA1c, and particularly, even in the presence of labile HbA1c, carbamylated and acetylated hemoglobins, and major hemoglobin variants.

By using alkaline pH buffer, normal and abnormal (or variant) hemoglobins are detected in the following order, from cathode to anode : A2/C, E, S/D, F, A0, other Hb (including minor Hb A1) and then A1c.

The CAPI 3 Hb A1c procedure performed with the CAPILLARYS 3 instrument has been certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

REAGENTS AND MATERIALS SUPPLIED IN THE CAPI 3 Hb A1c KIT

ITEMS	PN 2515
CAPILLARYS Hb A1c Buffer (ready to use)	2 vials, 700 mL each
CAPILLARYS Hb A1c Hemolysing solution (ready to use)	1 vial, 700 mL
Filter CAPILLARYS	4 filters
Package insert	1

During transportation, the kit can be kept without refrigeration (15 to 30 °C) for 15 days without any adverse effects on performance. The shelf life of the reagent kit is determined by the reagent component of the set with the nearest expiration date. The maximum shelf life of the kit is 36 months from the date of manufacture.

FOR OPTIMAL MANAGEMENT OF TRACEABILITY : All reagents from the same kit must be used together.

TO OBTAIN THE EXPECTED PERFORMANCES : The package insert instructions must be observed.

WARNING : Do not use marketed deionized water, such as water for ironing for example (risk of important capillaries damage). Use only water with ultrapure quality, such as injection grade water.

1. CAPILLARYS Hb A1c BUFFER

The vial with the buffer is marked with an RFID (radio frequency) tag for recognition by the instrument and a label with red inscriptions on a white background.

Vial dimensions (LxWxH, mm): (125x65x145) $\pm 5\%$

Cap diameter, mm: 50 $\pm 5\%$

Cap height, mm: 19 $\pm 5\%$

Reagent volume, ml: 700 $\pm 5\%$

Maximum capacity of the vial (ml): 750 ml $\pm 5\%$

Weight of vial with reagent, g: 820 $\pm 5\%$

Empty vial weight, g: 60 $\pm 5\%$

Reagent pH: 9.4 ± 0.5

Composition

Water, 2 (cyclohexylamino) ethanesulfonic acid (CHES), sodium hydroxide, dicarboxyphenylboric acid, sodium chloride, diaminobutane.

Preparation

The buffer is ready to use. It contains : buffer solution pH 9.4 ± 0.5 ; additives, nonhazardous at concentrations used, necessary for optimum performance.

Use

Buffer for analysis of HbA1c with capillary electrophoresis.

Storage, stability and signs of deterioration

Store the buffer refrigerated (between 2 and 8 °C). It is stable until the expiration date indicated on the kit package or buffer vial labels. Avoid storage at room temperature for a long time or close to a window or to a heat source.

DO NOT FREEZE.

IMPORTANT : When stored at 2 – 8 °C and prior to use, it is necessary for the buffer to reach room temperature (15 to 30 °C) ; when it is full, let the buffer vial at room temperature for at least 3 hours prior to use. If this precaution is not respected, the performances of the procedure may be affected.

WARNING : Do not pre-heat the buffer in hot water.

After each use, the buffer must imperatively be stored refrigerated (between 2 and 8 °C) without any delay, it is then stable until the expiration date indicated on the buffer vial label.

If the buffer vial is planned to be used within 30 days, it may be stored at room temperature.

Once the buffer vial has been opened and positioned on the CAPILLARYS 3 instrument, it is stable for a maximum of 30 days (accumulated) at room temperature (15 to 30 °C).

IMPORTANT : The accumulated time of the buffer stored at room temperature must not exceed 30 days. This time of 30 day storage takes account of the time for the buffer to come to room temperature.

Discard buffer if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination.

NOTE : During storage, the buffer may present a slight color without any adverse effects on its performance.

2. CAPILLARYS Hb A1c HEMOLYSING SOLUTION

The vial with the buffer is marked with an RFID (radio frequency) tag for recognition by the instrument and a label with white inscriptions on a red background.

Vial dimensions (LxWxH, mm): (125x65x145) ±5%

Cap diameter, mm: 50±5%

Cap height, mm: 19±5%

Reagent volume, ml: 700±5%

Maximum capacity of the vial (ml): 750 ml ± 5%

Weight of vial with reagent, g: 820±5%

Empty vial weight, g: 60±5%

Composition

Water, polyethylene glycol octylphenyl ether (Triton X100), ProClin-300.

Preparation

Hemolysing solution is ready to use. It contains : components, nonhazardous at the concentration used, necessary for optimum performance.

Use

To dilute and hemolyze whole blood.

Storage, stability and signs of deterioration

Store hemolysing solution at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C). It is stable until the expiration date indicated on the kit package or hemolysing solution vial label. **DO NOT FREEZE.**

Once the hemolysing solution vial has been opened and positioned on the CAPILLARYS 3 instrument, it is stable for a maximum of 2 months (accumulated). If the hemolysing solution vial is planned to be used for more than 2 months, it must be removed from the instrument after each use and stored at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C), hemolysing solution is then stable until the expiration date indicated on the hemolysing solution vial label.

Discard hemolysing solution if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination.

NOTE : During storage, hemolysing solution may turn yellow without any adverse effects on its performance.

3. FILTER CAPILLARYS**Use**

Disposable filters for filtration of analysis buffer and distilled or deionized water (used for capillaries rinsing).

Filter dimensions (LxWxH, mm): (50x50x25) ± 5%

Packaged filter weight, g: 3,2 ± 5%

Filter diameter, mm: 26 ± 5%

Pore diameter: 5 µm

The filter is made of polypropylene.

IMPORTANT : When kit replacement, change systematically all the filters. Wear clean gloves for handling and installation of filters.

Screw one filter at the connector situated at the extremity of each tube plunging in vials of buffer and distilled or deionized water. When setting filters on the instrument, rinse the connectors and the tubes with distilled or deionized water.

Storage

Before use, store the filters in their sealed package in a dry place at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C).

The procedure and conditions for disposal

Dispose of all kit materials in a safe and acceptable manner that complies with SanPiN 2.1.7.2790-10 and SP 1.3.2322-08. The hazard class of waste when used is B (epidemiologically dangerous) and is subject to disposal (collection of item 4. SanPiN 2.1.7.2790-10), disinfection/neutralization (item 5. SanPiN 2.1.7.2790-10), temporary storage (item 6. SanPiN 2.1.7.2790-10), transportation (item 7. SanPiN 2.1.7.2790-10), accounting and control (item 8. SanPiN 2.1.7.2790-10).

Cardboard boxes and liners, as well as the entire set, after the expiration date or if the packaging is damaged, are disposed of as medical waste of class A (epidemic safe) or as waste of class 5 (practically non-dangerous) in accordance with the criteria of environmental regulation.

Waste generated as a result of operation

Equipment waste presents a mixed hazard, both chemical and biological. Biological risk can be reduced using Sodium hypochlorite solution.

Concentration and contact time:

Final chlorine %	Dilution	Action	Contact time
0,5 %	Dilution 1/5 from a 2.6 % solution or Dilution 1/20 from a 9.6 % solution	Inactivation of Conventional Transmissible Agents	For at least 15 minutes
		Inactivation of Unconventional Transmissible Agents Group II	For at least 15 minutes
2 %	Dilution 4/5 from a 2.6 % solution or Dilution 1/5 from a 9.6 % solution	Inactivation of Unconventional Transmissible Agents Group III	For at least 1 hour

In practice:

Let a contact time of one night so that the chlorine ions are eliminated on contact with treated medium proteins. After removal of biological risk and without risk of chemical, effluents can be discharged into the sink.

In cases of chemical residue, the user must arrange for special steps to eliminate such waste.

Wastes may be discharged into sewers only if:

- beforehand they are decontaminated with Sodium hypochlorite solution (then chemical hazard only),
- The chlorine residual is below the thresholds of local rejection.

If these thresholds are exceeded, decontaminated waste must be kept in closed and resistant plastic containers hermetically closed and specifically identified, and then properly disposed by a specialized agency.

REAGENTS REQUIRED BUT NOT SUPPLIED

WARNING : See the safety data sheets.

**1. Calibrators for electrophoresis Hb A1c - Hb A1c CAPILLARY CALIBRATORS
(registration certificate in Russia PY № ФС3 2009/05453 from 25.11.2009)****Composition**

Hb A1c CAPILLARY Calibrators are obtained from pools of human blood samples. They contain stabilizers and preservatives to maintain the stability of the hemoglobin fractions. The calibrators are in a stabilized lyophilized form.

Hb A1c CAPILLARY Calibrator 1 presents a normal HbA1c level and Hb A1c CAPILLARY Calibrator 2 presents an elevated HbA1c level.

Intended use

The Hb A1c CAPILLARY Calibrators 1 and 2 are designed for the calibration and migration control of human glycosylated hemoglobin A1c quantification with CAPI 3 Hb A1c electrophoresis procedure performed with the CAPILLARYS 3 automated instrument for capillary electrophoresis, in order to achieve results in patient blood samples that are comparable to the DCCT study and traceable to the IFCC reference system.

The recommendations to calibrate are the following :

- **Perform 3 successive series of analyses with both calibrators :**
 - for the first use of the "Hb A1c" analysis program with the CAPILLARYS 3 instrument;
 - after having changed the lot number of calibrators.
- **Perform 1 series of analyses with both calibrators, and then with 1 of the 2 controls, before starting a new analysis sequence :**
 - after having changed the lot number of analysis buffer ;
 - in case of analyses of controls giving HbA1c values outside the expected values (and after having confirmed this deviation by a second analysis of blood controls),
 - after having changed capillaries (whatever the number of replaced capillaries),
 - at least every 2 months.

NOTE : It is not necessary to calibrate the instrument after having changed the lot number of hemolysing solution.

Particular case : Calibration after having changed capillaries

- After having changed capillaries (whatever the number of replaced capillaries), perform 1 series of analyses with both calibrators, and then analyze both controls with the CAPILLARYS 3 sample rack No. 0.
- Check, for each analyzed control, that all obtained values fall within the specific range established for each lot of control, that are customized for the instrument (expected range previously established when setting the analyzed lots of controls).
- Check that the value deviation, obtained on each changed capillary is ≤ 0.2 point for control level 1 and ≤ 0.3 point for control level 2 compared to the mean value of the last 3 analyses of each control on each replaced capillary taken individually.
- If the value deviation complies with expected specifications, the instrument can then be utilized for the analyses. If not, perform 2 additional calibrations, and then analyze again both controls.
- Check, for each analyzed control, that all obtained values fall within the specific range established for each lot of control, that are customized for the instrument (expected range previously established when setting the analyzed lots of controls).
- Check that the value deviation, obtained on each changed capillary is ≤ 0.2 point for control level 1 and ≤ 0.3 point for control level 2 compared to the mean value of the last 3 analyses of each control on each replaced capillary taken individually.
- If the value deviation complies with expected specifications, the instrument can then

be utilized for the analyses.

- If the value deviation does not comply with expected specifications (i.e., > 0.2 point for control level 1 and > 0.3 for control level 2), establish again customized values of controls according to the procedure indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Controls.

IMPORTANT :

- For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Calibrator with the CAPILLARYS 3 instrument, it is necessary to use one specific tube designed for blood controls and its corresponding cap (see "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED", Tubes and caps for Controls) and to identify this tube with the corresponding calibrator bar code label.
- Both calibrators must imperatively be analyzed for an effective calibration : the run order of both calibrators is indifferent, but they must be analyzed within the same working day.
- Reconstitute each lyophilized Hb A1c CAPILLARY Calibrator 1 and 2 vial with the volume of distilled or deionized water and according to the procedure indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Calibrators. Mix gently the calibrator vial to dissolve the whole lyophilized blood, ensure that no liquid contacts the cap. Allow to stand for 30 minutes at 2 – 8 °C and mix gently (avoid formation of foam).

NOTE : The precision of the reconstitution volume to be maintained is ± 1.0 %.

- Apply each reconstituted calibrator in a tube designed for blood control.
- Close the tube with its cap.
- Identify the tube with the specific bar code label of the calibrator.
- Place the tube with the calibrator in position No. 1 on the CAPILLARYS 3 sample rack No. 0.
- Slide the sample rack No. 0 into the CAPILLARYS 3 instrument, the analysis starts automatically.
- Enter in the window which appears on the screen the parameters of the analyzed calibrator, indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Calibrators : HbA1c level in mmol/mol, lot number and expiration date, select the number of analyses of the calibrator to perform, according to the indications previously described, and validate.

NOTE : HbA1c concentration is indicated in IFCC unit (mmol/mol).

WARNING : Do not enter the HbA1c level in percentage.

- The results are then automatically considered by the software for the data analysis.

IMPORTANT : For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Calibrator, it is necessary to use one bar code label intended to identify the tube for control which contains the calibrator (close the tube with its specific cap before using it). The software displays the HbA1c value for both calibrators that has been entered by the operator.

Storage, stability and signs of deterioration

See the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Calibrators.

2. Universal control materials kit for the evaluation of glyated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)

Composition

Universal control materials kit for the evaluation of glyated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls) are obtained from pools of human blood samples. They contain stabilizers and preservatives to maintain the stability of the hemoglobin fractions. The controls are in a stabilized lyophilized form.

- 1) Hb A1c CAPILLARY Control 1 presents a normal HbA1c level and
- 2) Hb A1c CAPILLARY Control 2 presents an elevated HbA1c level.

Intended use

The Hb A1c CAPILLARY Controls 1 and 2 are designed for the migration control and quality control of human glyated hemoglobin A1c quantification with CAPI 3 Hb A1c electrophoresis procedure performed with the CAPILLARYS 3 automated instrument for capillary electrophoresis.

The values obtained must fall within the range determined for each batch.

IMPORTANT : For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Control with the CAPILLARYS 3 instrument, it is necessary to use one specific tube designed for blood controls and its corresponding cap (see "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED", Tubes and caps for Controls) and to identify this tube with the corresponding control bar code label.

Determination of customized values for Hb A1c CAPILLARY Controls :

Each laboratory must establish values for Hb A1c CAPILLARY Controls 1 and 2 that are specific for each CAPILLARYS 3 automated instrument according to the procedure indicated in the package insert of the Hb A1c CAPILLARY Controls.

WARNING : *The determination of controls values must always be performed :*

- *after the first calibration of the CAPILLARYS 3 instrument,*
- *after having changed one or many capillaries,*
- *after having changed the lot number of calibrators or controls.*

See the package insert of the Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls.

Quality control :

It is recommended to analyze one of the two controls on whole capillaries as follows :

- after capillaries activation,
- after each calibration of the instrument performed with the Hb A1c CAPILLARY Calibrators,
- after a capillary cleaning sequence with CAPICLEAN.

In routine, it is recommended to analyze the Hb A1c control at the beginning and at

the end of the analysis series, alternating the Control 1 and the Control 2.
In case of a series below 80 analyses : the control that will be analyzed at the beginning of the next series will allow to validate the results for samples from this series.
In the case of a migration shift leading to a non-recognition of fractions, it is recommended to analyze immediately one of the two Hb A1c controls.

- Reconstitute each lyophilized Hb A1c CAPILLARY Control 1 and 2 vial with the volume of distilled or deionized water indicated in the package insert of the Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls. Allow to stand for 30 minutes and mix gently (avoid formation of foam).

NOTE : *The precision of the reconstitution volume to be maintained is $\pm 1.0\%$.*

- Apply each reconstituted control in a tube designed for blood control.
- Close the tube with its cap.
- Identify the tube with the specific bar code label of the control.
- Place the tube with the control in position No. 1 on the CAPILLARYS 3 sample rack No. 0.
- Start the analysis : Slide the sample rack into the CAPILLARYS 3 instrument.
- In the window which appears on the screen, select the number of analyses of the control to perform and validate.
- The results are then automatically considered by the software for the data analysis.
- Check the concentration levels and percentages for HbA1c fraction obtained from the analyses of controls with established customized values of the instrument. They must fall within the range determined for each batch. If not, calibrate again the instrument with the Hb A1c CAPILLARY Calibrators (see § "Hb A1c CAPILLARY CALIBRATORS").

NOTES :

- *HbA1c concentration displayed by the software is indicated in mmol/mol, without any decimal place according to IFCC recommendations. This decimal place is however considered for the characterization of the sample (as normal sample or sample with elevated HbA1c level), statistics and Levey Jennings charts.*
- *It is recommended to use regularly the "Levey Jennings chart" function of the software to verify the absence of drift of the analysis of controls. In case of drift, perform a calibration of the instrument according to the procedure previously described.*

IMPORTANT : For optimal use of each Hb A1c CAPILLARY Control, it is necessary to use one bar code label intended to identify the tube for control which contains the blood control (close the tube with its specific cap before using it).

Storage, stability and signs of deterioration

See the package insert of the Multi-System Hb A1c CAPILLARY Controls.

WARNING : No test method can provide an absolute assurance of the absence of HIV,

hepatitis B and C or other infectious agents. Therefore, handle the Hb A1c CAPILLARY Controls as a hazardous biological material.

The MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS control kits were obtained from a pool of human donor blood samples. Samples (donors) and materials are tested by analysis methods approved by the FDA and European regulatory organizations:

- against hepatitis B surface antigen ;
- for antibody to HCV ;
- for antibody to HIV1 and HIV2.

3. DISTILLED OR DEIONIZED WATER

Use

For rinsing capillaries in automated instrument for capillary electrophoresis CAPILLARYS 3, SEBIA.

It is recommended to use filtered distilled or deionized water (on a filter with a porosity $\leq 0.45 \mu\text{m}$) and with a conductivity lower than $3 \mu\text{S/cm}$, which corresponds to a resistivity higher than $0.33 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$.

To prevent microbial proliferation, change the water every day.

IMPORTANT : Before filling the rinse container, it is recommended to wash it with plenty of distilled or deionized water.

4. CAPICLEAN (registration certificate in Russia PY № ФЦ3 2009/05453 from 25.11.2009)

Composition

The vial of CAPICLEAN concentrated solution contains: proteolytic enzymes, surfactants and additives nonhazardous at concentrations used, necessary for optimum performances.

Use

For sample probe cleaning in automated instrument for capillary electrophoresis CAPILLARYS 3, SEBIA, during the CAPICLEAN cleaning sequence.

IMPORTANT :

- When less than 500 samples are analyzed within a week, launch a CAPICLEAN cleaning sequence at least once a week.
- When less than 500 samples are analyzed within a day but more than 500 samples are analyzed within a week, launch a CAPICLEAN cleaning sequence after every 500 analyses.
- When more than 500 samples are analyzed within a day, launch a CAPICLEAN cleaning sequence once a day.

See the instruction sheets of CAPILLARYS 3 CAPICLEAN and the instruction manual of CAPILLARYS 3, SEBIA.

Storage, stability and signs of deterioration

Store CAPICLEAN refrigerated (between 2 and 8 °C). It is stable until the expiration date indicated on the vial label. DO NOT FREEZE. Precipitate or combined particles in suspension (flocules) may be observed in the CAPICLEAN vial without any adverse effects on its utilization. Do not to dissolve this precipitate or these particles. It is

recommended to collect only the supernatant.

5. SODIUM HYPOCHLORITE SOLUTION (for sample probe cleaning)

Preparation

Prepare a sodium hypochlorite solution (2 % to 3 % chloride) by diluting 250 mL 9.6 % chloride concentrated solution to 1 liter with cold distilled or deionized water.

Use

For the sample probe cleaning in the CAPILLARYS 3 Instrument, SEBIA (weekly maintenance in order to eliminate adsorbed proteins from the probe).

See the *CAPILLARYS 3 instruction manual, SEBIA*.

Storage, stability and signs of deterioration

Store the working chlorinated solution at room temperature (15 to 30 °C) in a closed container, it is stable for 3 months. Avoid storage in sunlight, close to heat and ignition source, and to acids and ammonia.

6. WASH SOLUTION (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2009/05453 from 25.11.2009)

Preparation

The vial of the stock wash solution should be diluted up to 750 mL with distilled or deionized water. After dilution, the wash solution contains an alkaline solution pH ≈ 12.

Use

For washing the capillaries after electrophoretic separation.

IMPORTANT :

- When wash solution vial replacement, change systematically the filter. Wear clean gloves for handling and installation of the filter.
- Before placing the wash solution vial in the instrument, it is recommended to wash the connector and the tube with plenty of distilled or deionized water to avoid salts deposit.
- Screw the filter at the connector situated at the extremity of the tube plunging in the wash solution vial.

Storage, stability and signs of deterioration

Store the stock and working wash solutions in closed containers at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (between 2 and 8 °C). The stock wash solution is stable until the expiration date indicated on the kit or wash solution vial label.

Working wash solution is stable for 3 months.

After dilution and immediate installation of the vial in the instrument, the solution is stable for 3 months (if the working wash solution is stored out of the instrument before use, this time of 3 month storage must take into account the time during which the solution is stored outside the instrument). Discard working wash solution if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination.

7. SALINE

Preparation

Make 0.15 M (0.9 g/dL) NaCl solution in distilled or deionized water.

Use

To wash red blood cells from samples (see § Sample preparation, Particular cases).

Storage, stability and signs of deterioration

Store saline at room temperature (15 to 30 °C) or refrigerated (2 - 8 °C).

Discard after 3 months or if it changes its appearance, e.g., becomes cloudy due to microbial contamination. For longer storage periods, add sodium azide, 0.1 g/dL.

NOTES :

The assays that were performed for the validation of reagents demonstrated that, for the different solutions and using an adapted equipment for the reconstitution volume, a variation of $\pm 5\%$ on the final volume has no adverse effect on the analysis.

The distilled or deionized water used to reconstitute solutions, must be free of bacterial proliferation and mold (use a filter $\leq 0.45\ \mu\text{m}$) and have a conductivity lower than $3\ \mu\text{S}/\text{cm}$, which corresponds to a resistivity higher than $0.33\ \text{M}\Omega\cdot\text{cm}$.

EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED

1. System of automatic capillary electrophoresis CAPILLARYS 3, in variants:

A. CAPILLARYS 3 OCTA, ref. 1245;

B. CAPILLARYS 3 TERA, ref. 1246;

connected to the computer with installed data processing software PHORESIS.

2. Sample racks supplied with automatic capillary electrophoresis instrument CAPILLARYS 3:

- CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE RACKS

- CAPILLARYS 3 & MC CALIBRATORS / CONTROLS RACK (Sample rack No. 0)

- CAPILLARYS 3 & MC SHUTDOWN RACK.

3. CAPILLARYS 3 & MC SWITCH RACK FOR HbA1c, to launch automatically a technique change to HbA1c procedure on the CAPILLARYS 3 instrument.

4. CAPILLARYS 3 & MC CAPILLARY BLOOD RACKS, SEBIA, for the analysis of samples with a volume comprised between 20 and 100 μL on the CAPILLARYS 3 instrument.

5. CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES RACKS, SEBIA, for the analysis of samples with a volume comprised between 100 and 400 μL on the CAPILLARYS 3 instrument

6. Water Container

7. Wash Container

8. Waste Container internal

9. CAPI 3 REAGENT CUPS, SEBIA, to prepare biological samples to analyze with the automated instrument. One reagent cup is intended for the analysis of 8 samples with CAPILLARYS 3 OCTA and 12 samples with CAPILLARYS 3 TERA

WARNING : *After use, reagent cups with biological samples have to be handled with care. When the analysis is completed, reagent cups must be discarded with biological waste products and they must NEVER be reused.*

Storage : Before use, store the reagent cups in their sealed package in a clean and dry place and at a temperature comprised between 2 and 30 °C.

10. CAPI 3 BINS FOR USED REAGENT CUPS, SEBIA, for automated collection of used reagent cups in CAPILLARYS 3 OCTA and CAPILLARYS 3 TERA. To place at the location intended for this purpose.

WARNING : *Bins containing used reagent cups with biological samples have to be*

handled with care.

11. Collection tubes for samples with K2EDTA or K3EDTA as an anticoagulant, 11 – 13 mm in diameter with appropriate caps (maximum allowed length of the tube with a cap: 91 mm, maximum allowed diameter of the cap: 17 mm). Examples of collection tubes tested with the instrument:

- Vacutainer® BD 13 x 75 mm tubes (registration certificate in Russia PY № P3H 2013/1139 from 14.05.2015):
 - length of the tube: 75 mm; length of the tube with cap: 81 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 16.5 mm,
- Terumo® Venosafe 5 mL tubes (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2009/03973 from 18.03.2009):
 - length of the tube: 75 mm; length of the tube with cap: 80 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 15 mm,
- Greiner® Blo-one Vacuette 1, 2, 3 or 4 mL 13 x 75 mm tubes (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2011/09314 from 09.03.2011):
 - length of the tube: 75 mm; length of the tube with cap: 82 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 17 mm,
- Sarstedt® S-Monovette 2.6, 2.7 or 3.4 mL tubes (registration certificate in Russia PY № 2009/04702 from 13.09.19):
 - maximal length of the tube: 75 mm; maximal length of the tube with cap: 91 mm,
 - diameter of the tube: 13 mm; diameter of the tube with cap: 16 mm,
- Kabe Labortechnik® Primavette S 2.6 mL tubes (registration certificate in Russia PY № ΦC3 2010/08230 from 13.11.2010):
 - length of the tube: 66 mm; length of the tube with cap: 80 mm,
 - diameter of the tube: 11.5 mm; diameter of the tube with cap: 14 mm,
- Sarstedt® S-Monovette 2.7 mL tubes (registration certificate in Russia PY № 2009/04702 from 13.09.19):
 - length of the tube: 66 mm; length of the tube with cap: 82 mm,
 - diameter of the tube: 11 mm; diameter of the tube with cap: 13 mm

12. Tubes and caps for Controls, SEBIA: conical tubes and their caps to analyze calibrators, blood controls and samples with a low volume (see § Sample preparation, Particular cases), with the CAPILLARYS 3 instrument.

WORKING WITH SAMPLES FOR ANALYSIS

Sample collection and storage

Fresh anticoagulated whole venous blood samples collected in tubes containing K2EDTA or K3EDTA as anticoagulant are recommended for analysis. Blood must be collected according to established procedures used in clinical laboratory testing.

Samples can be stored for 7 days maximum between 2 and 8 °C or 72 hours maximum at room temperature (between 15 and 30 °C). For longer storage, samples can be frozen at - 70 / - 80 °C within 8 hours of collection without any preparation.

Frozen blood samples are stable for 3 months maximum at - 70 / - 80 °C.

IMPORTANT : For optimal storage of blood samples, store them at - 70 / - 80 °C. Do

not store at - 20 °C.

Sample storage may induce hemoglobin degradation and then, the electrophoretic pattern may be affected by degradation products (as artefacts). When analyzing such samples, an additional fraction may migrate particularly :

- more cathodically than Hb A2 and / or,
- more cathodically than Hb A0 (between Hb A0 and Hb A2) and / or,
- more anodically than Hb A0 (in the "other Hb A" migration position). In such cases, the HbA1c value is not affected.

Sample preparation

- Use directly whole venous blood samples.
- Check that all the tubes contain 800 µL minimum of blood and are perfectly closed.
- Vortex for 5 seconds blood samples stored at 2 – 8 °C for one week or stored at - 70 / - 80 °C.

WARNING : The tubes must be closed with their corresponding caps designed for the CAPI 3 Hb A1c procedure with the CAPILLARYS 3 Instrument (see EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED).

Particular cases :

Analysis of samples with a low volume :

The following table presents the tubes and sample racks to use according to the minimum volume of sample to analyze.

	STANDARD TUBE	STANDARD TUBE (EXCEPT FOR Sarstedt S-Monovette tubes)	TUBES AND CAPS FOR CONTROLS (conical tubes)	
	CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE RACKS	CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES RACKS	CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE RACKS	CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES RACKS
Minimum volume of sample needed for the CAPI 3 Hb A1c analysis	800 µL	300 µL (1)	400 µL (2)	100 µL (3)
Handling	No handling of the sample --> complete traceability	No handling of the sample --> complete traceability	Apply a minimum of 400 µL of sample in a conical tube	Apply a minimum of 100 µL of sample in a conical tube

(1) Analysis of samples with a volume comprised between 300 and 800 µL (EXCEPT for Sarstedt S-Monovette tubes) :

- Place the capped tube with whole blood sample to analyze (at least 300 µL) on a CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES rack.
- Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument.

WARNING : Do not use Sarstedt S-Monovette collection tubes on a CAPILLARYS 3 LOW VOLUMES rack (important risk of instrument and tube damage). For samples with a volume below 800 µL in this type of tube, follow the procedure that corresponds to the

volume to analyze.

(2) Analysis of samples with a volume comprised between 400 and 800 μL :

- Vortex for 5 seconds the whole venous blood sample to analyze.
- Apply in a conical tube for control the whole blood sample (at least 400 μL) and cap the tube.
- Identify the tube with the specific bar code label of the sample.
- Place the tube on a CAPILLARYS 3 & MC SAMPLE rack.
- Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument at the beginning of an analysis series.
NOTE : It is recommended to gather samples with a volume comprised between 400 and 800 μL on the same sample rack and analyze them at the beginning of an analysis series. Mix well the sample applied in a conical tube for the analysis before sliding the sample rack into the automated instrument. Without any bar code label on the conical tube, the sample cannot be identified.

(3) Analysis of samples with a volume comprised between 100 and 300 μL :

- Vortex for 5 seconds the whole venous blood sample to analyze.
- Apply in a conical tube for control the whole blood sample (at least 100 μL) and cap the tube.
- Identify the tube with the specific bar code label of the sample.
- Place the tube on a CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES rack.
- Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument at the beginning of an analysis series.
NOTE : It is recommended to gather samples with a volume comprised between 100 and 300 μL on the same sample rack and analyze them at the beginning of an analysis series. Mix well the sample applied in a conical tube for the analysis before sliding the CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES rack into the automated instrument. Without any barcode label on the conical tube, the sample cannot be identified.

(4) Analysis of samples with a volume comprised between 20 and 100 μL :

- Vortex for 5 seconds the whole blood sample to analyze.
- Apply 20 μL of whole blood sample in a tube "A1C/CE LOW VOLUME SAMPLE COLLECTION TUBE" and cap the tube.
- Vortex the tube for 5 seconds.
- Identify the tube with the specific bar code label of the sample.
- Place the tube on a CAPILLARYS 3 & MC CAPILLARY BLOOD rack.
- Slide the rack into the CAPILLARYS 3 instrument.
- When the analysis is completed, discard the tube with biological waste (a second analysis of the sample cannot be performed with the remaining sample).

Analysis of red blood cells :

Prepare red blood cells according to the following procedure :

- Centrifuge the whole blood to obtain a red blood cells pellet.
- Remove the plasma and measure the volume of plasma removed.
- Wash the red blood cells 3 times with 10 volumes of saline (centrifuge after each

washing step).

- Discard the excess of saline over the red blood cells pellet.
- Apply the red blood cells in a conical tube for control.
- Mix the red blood cells with a volume of saline equal to the volume of removed plasma (minimal final volume of sample = 1 mL).
- Cap the tube.
- Vortex for 5 seconds.
- Perform the analysis of this sample according to the standard procedure.

NOTE : *Identify the conical tube. Without any bar code label on the conical tube, the sample cannot be identified.*

Samples to avoid

- Avoid coagulated blood samples.
- Avoid aged, improperly stored blood samples ; the automated hemolysis of samples may be disturbed by viscous aggregates in red blood cells that affect the collection of the sample by the probe. Important hemoglobin degradation products (as artefacts) may also affect the electrophoretic pattern and additional fractions may migrate particularly more cathodically than Hb A2 and / or more cathodically than Hb A0 (between Hb A0 and Hb A2) and / or more anodically than Hb A0 (in the "other Hb A" migration position).
- Do not analyze directly tubes containing less than 800 µL of blood sample, the analysis should be affected.

PROCEDURE

The CAPILLARYS 3 instrument is a multiparameter instrument for hemoglobins analysis on parallel capillaries. The hemoglobins assay uses 8 or 12 capillaries to run the samples. The sequence of automated steps is as follows :

- sample racks identification by RFID (Radio Frequency Identification),
- bar code reading of sample tubes (for up to 8 tubes),
- mixing of blood samples before analysis,
- sample hemolysis and dilution from primary tubes into reagent cups,
- capillary washing,
- injection of hemolyzed samples,
- hemoglobin separation and direct detection of the separated hemoglobins on capillaries.

The manual steps include :

- placement of sample tubes (with caps) in sample racks,
- placement of racks on the CAPILLARYS 3 instrument,
- removal of sample racks and sample tubes after analysis,
- removal of bins for used reagent cups.

PLEASE CAREFULLY READ THE CAPILLARYS 3 INSTRUCTION MANUAL.

1. PREPARATION OF ELECTROPHORETIC ANALYSIS

1. Switch on CAPILLARYS 3 instrument and computer.
2. Wait until the instrument is completely initialized.
3. Start the PHORESIS software installed on the computer for data processing.
4. The CAPI 3 Hb A1c kit is intended to run with "HbA1c" analysis program from the CAPILLARYS 3 instrument. To select "HbA1c" analysis program and place the CAPILLARYS Hb A1c buffer and hemolyzing solution vials in the instrument, please read carefully the CAPILLARYS 3 instruction manual. If necessary, place the vial with the reconstituted wash solution in the instrument.
5. The sample rack contains 8 positions for sample tubes. Place up to 8 capped sample tubes with whole blood on each sample rack ; the bar code of each tube must be visible in the openings of the sample rack.
6. Take a pack of new reagent cups by holding the handle and place it on the automated loading system for cups of CAPILLARYS 3 ; then, remove the flange (a message will be displayed when reagent cups are missing).
7. Place a new bin for used reagent cups into the CAPILLARYS 3 instrument at the location intended for this purpose.
8. Slide the sample rack(s) into the CAPILLARYS 3 instrument through the opening in the right side of the instrument. Up to 15 sample racks can be introduced successively and continuously into the instrument.

NOTES :

- When analyzing a control blood sample, it is advised to use specific conical tubes for control bloods and their corresponding caps, and a rack No. 0 for controls or a sample rack.
 - Do not analyze blood samples on a sample rack No. 0, the analysis should be affected.
9. Remove analyzed sample racks from the plate on the left side of the instrument.
 10. If necessary, take off carefully the bin containing used reagent cups and discard it.

WARNING : Bins containing used reagent cups with biological samples have to be handled with care.

DILUTION - MIGRATION - DESCRIPTION OF THE AUTOMATED STEPS

1. Sample rack identification by RFID.
2. Bar codes are read on primary sample tubes.
3. Mixing of tubes.
4. Samples are diluted in hemolysing solution and the sample probe is rinsed after each sample.
5. Capillaries are washed.
6. Diluted samples are injected into capillaries.
7. Migration is carried out under constant voltage for about 9 minutes and the temperature is controlled by Peltier effect.
8. Hemoglobins are detected directly by scanning at 415 nm and data of the obtained

hemoglobin electrophoretic pattern are transmitted from the instrument to the computer equipped with the software for data processing.

II. RESULT ANALYSIS

At the end of each analysis, the corresponding data are transmitted by the Instrument to the software for data processing and a hemoglobin electrophoretic profile appears on the screen of the computer. Relative quantification of individual HbA1c fraction is performed automatically.

The HbA1c concentrations are standardized and indicated in percentages (with one decimal place) and in mmol/mol (without any decimal place) according to IFCC recommendations (Ragnar Hanas et al, 2010).

NOTE : As the sample is characterized as normal or with elevated HbA1c level using the real value of HbA1c concentration in mmol/mol (whole number calculated by the software for the data analysis), a discordance may appear for HbA1c levels close to the threshold value.

The identification of normal blood samples and of blood samples with elevated HbA1c level is automatically performed and the profiles can be distinguished in the curve review window of patterns by a blue color for normal samples and a orange color for samples with elevated HbA1c level :

- Normal blood samples, with "normal" HbA1c concentration lower than 42 mmol/mol (6.0 %) or equal are indicated in blue color.
- Blood samples with elevated HbA1c concentration, higher than 42 mmol/mol (6.0 %), are indicated in orange color.

Electrophoretic patterns with abnormality (such as an additional fraction or deletion of a normal fraction among HbA1c, Other Hb A, Hb A0 and Hb A2 fractions) are indicated in purple color with "Atypical profile" and "Hb A1c (*)" indications.

Patterns are automatically adjusted with regard to Hb A0 fraction to facilitate their interpretation.

The following table presents the warning and message signals that are displayed and the procedures to follow according to the analyzed sample :

When a sample has a Hb A2 percentage higher than 3.0 %, an exclamation mark is displayed near the name of the fraction ("Hb A2 !"). Then, a beta thalassemia syndrome, that could affect the HbA1c synthesis, may be suspected (case of physio- pathological Interference). It is recommended to analyze the sample with the HEMOGLOBIN(E) procedure to verify the Hb A2 percentage and to study the patient's clinical data. However, the HbA1c quantification represents a useful relative follow up index for the same patient.

Warning signal	▲ HbA1c value outside specifications for calibrators	▲ No detection of Hb A0 and / or HbA1c fraction	▲ Insufficient optical density for Hb A0 fraction	"Atypical profile" (presence of an additional fraction or deletion of a normal fraction)	▲ HbA1c value outside the expected value for controls analyzed with the Quality Control (QC) mode
Analyzed sample					
Calibrators identified with bar code labels	Warning message: "analysis of the calibrator not in conformity": analyze a control blood with a sample rack No. 0 or repeat the calibration (in case of invalid calibration on one (or many) capillary(ies), the capillary(ies) is(are) deactivated, the HbA1c level is then not displayed).				/
Controls identified with bar code labels	/	No HbA1c value displayed	/	/	With the Quality Control mode: "+" identification according to the HbA1c level compared to the customized values entered by operator.
	/	Warning message: "analysis of the control not in conformity": 1. repeat the analysis with a sample rack No. 0 using the same vial, 2. repeat the analysis with a new vial, 3. call SEBIA Technical Service if the failure is confirmed.			With the Quality Control mode, if warning message "analysis of the control not in conformity" is displayed, repeat calibration.
Blood sample from patient	No HbA1c value displayed (when shoulder on HbA1c and / or on Hb A0)	Suspect the presence of a Hb variant or a failure in the adjustment of the electrophoretic patterns, repeat the analysis for confirmation.	Warning message: "too low OD" (< 0.06) for a blood sample that is not abnormal, repeat the analysis: if the result is confirmed, the HbA1c level can be reported.	"atypical profile" and "HbA1c (*)": suspect the presence of a Hb variant.	/

PLEASE CAREFULLY READ THE PHORESIS INSTRUCTION MANUAL.

III. END OF ANALYSIS SEQUENCE

At the end of each analysis sequence, the operator must initiate the "shut down" procedure of the CAPILLARYS 3 instrument in order to store capillaries in optimal conditions.

IV. FILLING OF REAGENT CONTAINERS AND MANAGEMENT OF DISPOSABLES

The CAPILLARYS 3 instrument has an automatic control for reagents (by using RFID labels) and for disposables (reagent cups and bins for used cups).

IMPORTANT : It is necessary to respect the designed position for wash solution, rinse and waste containers.

On the screen of the CAPILLARYS 3 instrument, the "Main compartment" menu for reagents management displays information when it is necessary to perform one of the following tasks :

- place a new buffer vial and / or,
- place a new hemolysing solution container and / or,
- fill the container with working wash solution and / or,
- fill the container with filtered distilled or deionized water for rinsing capillaries and / or,
- empty the waste container.

WARNING : *Do not use marketed deionized water, such as water for ironing for example (risk of important capillaries damage). Use only water with ultrapure quality, such as injection grade water.*

IMPORTANT : Before filling the rinse container, it is recommended to wash it with plenty of distilled or deionized water.

PLEASE CAREFULLY READ THE CAPILLARYS 3 INSTRUCTION MANUAL.

QUALITY CONTROL

See "REAGENTS REQUIRED BUT NOT SUPPLIED", § "Hb A1c CAPILLARY CONTROLS".

Universal control materials kit for the evaluation of glycosylated hemoglobin Hb A1c by capillary electrophoresis for in vitro diagnostics (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)

WARNING : *When controls values fall out of the customized values range, the samples analyzed on the affected capillary(ies), since the last validated quality control, must be analyzed again.*

IMPORTANT : For optimal use of the blood controls analyzed with the CAPILLARYS 3 instrument, it is necessary to use the specific conical tubes for controls and their corresponding caps (see "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED") and the bar code labels intended to identify the tubes for controls that contain the blood control to analyze.

RESULTS

Values

Direct detection at 415 nm in capillaries yields relative concentrations (percentages) of individual hemoglobin zones, and specially the calibrated HbA1c concentration.

HbA1c threshold value for diagnosis of diabetes mellitus :

Refer to the current local specific guidelines for the cutoff of HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus.

Hemoglobin A1c expected value range was cited from the American Diabetes Association (Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care 2017, 40 (Suppl. 1)).

The American Diabetes Association's (ADA) most recent Clinical Practice are :

Category	HbA1c Range (IFCC)	HbA1c Range (NGSP/DCCT)
Normal	< 39 mmol/mol	< 5.7 %
Prediabetes (increased risk for diabetes)	39 mmol/mol – 47 mmol/mol	5.7 % – 6.4 %
Diabetes	≥ 48 mmol/mol	≥ 6.5 %

The expected HbA1c range for non-diabetic adults is 20 – 42 mmol/mol or 4.0 – 6.0 %. However, each laboratory should check (or establish) the reference range and HbA1c goal in their country of business taking into account sex, age, ethnicity and individual patient situation.

WARNING : The HbA1c value obtained for a sample that presents a hemoglobin variant cannot be compared to the HbA1c normal value to make a diagnosis. Actually, according to IFCC and NGSP recommendations, the normal value has been established for individuals without any hemoglobinopathy. For an atypical sample (with a variant), this HbA1c normal value is not displayed by the software but HbA1c quantitative determination represents a useful relative follow up index for the same patient.

Interpretation

See **ELECTROPHORETIC PATTERNS**.

Interferences

NOTE : The common interfering factors with the HbA1c quantitative determination were evaluated in studies based on the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI - USA) EP7-A2 guideline "Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition".

The results are summarized below :

- No interference with the CAPI 3 Hb A1c procedure was detected due to the blood sample's high concentration of the following interfering factors tested at levels equal to the concentrations listed below :

Interfering factor	Concentration	Specification
Bilirubin	70 mg/dL (1197 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
D-glucose	1000 mg/dL (55 mM)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Total Protein	149.5 g/L	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Triglycerides	3.58 g/dL (40.9 mM)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Urea	265 mg/dL (44.2 mM)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Rheumatoid factor	1294 IU/mL	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Acetylsalicylic acid	1000 mg/dL (55.56 mM)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Acetylcysteine	200 mg/dL (12.3 mM)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Ascorbic acid	800 mg/dL (17045 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Glybenclamide	3 mg/dL	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Ampicillin-Na	1000 mg/dL (28653 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Acetaminophen	200 mg/L (1325 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Cefoxitin	2500 mg/dL (58548 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Doxycycline	50 mg/dL (1123.6 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Levodopa	40 mg/dL	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Metformin	5 mg/dL	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Methyldopa	40 mg/dL (1896 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Metronidazole	200 mg/dL (11696 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Heparin	5000 U/L	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Ibuprofen	500 mg/L (2427 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Phenylbutazone	400 mg/L	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Cyclosporine	5 mg/L	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Rifampicin	70 mg/L (85.1 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Theophylline	100 mg/L (556 μ M)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
HbA1a+b	0.20 mg/mL	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Glycated albumin	2.2 mg/mL	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Carbamylated hemoglobin	7.2 % (8.1 mg/mL)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Labile HbA1c	20.8 % (20.0 mg/mL)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Acetylated hemoglobin	3.6 % (4.2 mg/mL)	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Hb S	40.8 %	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Hb C	37.6 %	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Hb D	41.3 %	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Hb E	26.8 %	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Hb F	23 %	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %
Hb A2	7.8 %	Mean relative deviation $\leq$ 7.0 %

Hemoglobin derivatives and cross reactants:

- No interference with the CAPI 3 Hb A1c procedure was detected due to the presence of carbamylated hemoglobin ($\leq$ 8.1 mg/mL or 7.2 %), HbA1a+b ($\leq$ 0.20 mg/mL) and

labile HbA1c (≤ 20.0 mg/mL or 20.8 %).

- Acetylated hemoglobin may migrate in minor hemoglobins migration zone, no interference has been observed with HbA1c fraction quantification due to the presence of acetylated hemoglobin (≤ 4.2 mg/mL or 3.6 %).
- No interference with the CAPI 3 Hb A1c procedure was detected due to the presence of glycated albumin (≤ 2.2 mg/mL).

Analysis with hemoglobin variants:

- Levels of Hb F up to 23 % in the blood sample do not interfere with HbA1c fraction quantification, a result is reported by the software when the Hb F level is higher than 23 % along with a warning message "Atypical profile – Possible quantitative interference if Hb F or variant > 23 %".
- Levels of Hb A2 up to 7.8 % in the blood sample do not interfere with HbA1c fraction quantification.
- No interference has been observed with HbA1c fraction quantification due to the presence of major abnormal hemoglobins Hb S (≤ 40.8 %), Hb C (≤ 37.6 %), Hb D (≤ 41.3 %) and Hb E (≤ 26.8 %). However, due to the number of variants, the presence of another hemoglobin variant may be observed in the HbA1c migration zone; in the case of a shoulder on HbA1c, no result will be reported by the software (as in presence of Hb Bart's).
- Glycated forms of common hemoglobin variants (Hb S, Hb C, Hb D or Hb E for example) co-migrate with Hb A0 fraction or minor Hb A1 fractions ("other Hb A" fraction) without any modification of the HbA1c result.
- Some hemoglobin variants may appear as a shoulder of Hb A0 fraction that may not be detected by the software. Only a visual examination of the electrophoretic pattern allows the detection of this shoulder. It is necessary to analyze the hematologic state and to perform complementary studies in order to confirm the presence of a variant.
- In addition, among variants which migrate close to Hb A0, or joined with Hb A0, some of them may show an additional fraction ("X1c") that migrates separately from HbA1c. The electrophoretic pattern will be identified as "Atypical profile". Do not report any HbA1c result in that case.
- When analyzing samples without any Hb A (from homozygous patients or with heterozygous variants S/S or S/C, for example) and when Hb F is present, it may be confused with Hb A0 due to their similar migration positions. No HbA1c result will be reported by the software due to the absence of HbA1c in this kind of sample.
- Some hemoglobin variants (for example J Baltimore) can migrate close enough to the HbA1c fraction to disturb the quantification (underestimation due to insufficient return to baseline). If a result is reported, this result will be labeled as "Atypical Profile" and should be reviewed by the operator.
- Individuals with recent significant blood loss exhibit falsely low HbA1c values due to a higher fraction of young erythrocytes.

- Abnormal life span of red blood cells, as found in hemolytic anemias, polycythemia or postsplenectomy, may affect the levels of HbA1c. However, the values represent a useful relative follow up index for the same patient.
- For some patients, the migration speed of the samples may be accelerated causing a shift of the profile that may result in a non-recognition of the fractions (this may be observed in some cases of patients with hyperleukocytosis for example). It is then recommended to wash the red blood cells and to re-analyze the samples according to the standard procedure (see § Sample preparation, Particular cases).

Limitations

- See SAMPLES FOR ANALYSIS.
- Analyze only blood samples contained in collection tubes indicated in the paragraph "EQUIPMENT AND ACCESSORIES REQUIRED" or tubes with equivalent dimensions approved for clinical assays. Call SEBIA technical service for further information on these devices.
- Do not analyze directly tubes containing less than 800 µL of blood sample.
- Avoid aged, improperly stored blood samples ; important degradation products (or artefacts) may affect the electrophoretic pattern after 7 days storage. When analyzing such samples, additional fractions may migrate particularly more cathodically than Hb A2 and / or more cathodically than Hb A0 (between Hb A0 and Hb A2) and / or more anodically than Hb A0 (in the "other Hb A" migration position).
- After 10 days storage, viscous aggregates composed in red blood cells may appear, they must be discarded before analysis.
- In some blood samples from A / C heterozygous patients with Hb F, the Hb A0

fraction may be quantified with imprecision.

- Due to the resolution and sensitivity limits of zone electrophoresis, it is possible that HbA1c may not be quantified in presence of all hemoglobin variants with this method.
- The CAPI 3 Hb A1c kit should not be used:
 - for "Point-of-Care" use,
 - in monitoring daily glucose control,
 - to replace daily home testing of urine and blood glucose levels,
 - to replace glucose testing in pediatric patients, pregnant women, or patients with Type 1 diabetes,
 - for analyzing samples from patients with total hemoglobin levels of less than 2.9 or greater than 30.5 g/dL and any hemoglobinopathies that may interfere,
 - to diagnose diabetes during pregnancy or to diagnose gestational diabetes. HbA1c reflects the average blood glucose levels over the preceding 3 months (the average life of a red blood cell), and therefore may be falsely low during pregnancy or any other condition
 - associated with recent onset of hyperglycemia and/or decreased red cell survival,
 - to diagnose diabetes in patients with the following conditions:
 - any condition that alters the life span of the red blood cells, including recent blood loss, transfusion, significant iron deficiency, hemolytic anemia (including hereditary spherocytosis) or other hemolytic diseases, hemoglobinopathies and thalassemias, as the altered red blood cell turnover interferes with the relationship between mean blood glucose and HbA1c values,
 - malignancies or severe chronic hepatic and renal disease.
- In cases of rapidly evolving Type 1 diabetes, the increase of HbA1c values might be delayed compared to the acute increase in glucose concentrations. In these conditions, diabetes mellitus must be diagnosed based on plasma glucose concentration and/or the typical clinical symptoms.
- A significant negative interference has been observed with fetal hemoglobin (Hb F) concentrations > 23 %. HbA1c results are invalid for patients with high amounts of Hb F (> 23 %) including those with known Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin.

Troubleshooting

In case the test fails to perform while the instruction for the preparation and storage of materials, and for the procedure were carefully followed, contact the technical support service of the authorized representative of the manufacturer: ZAO "FIRM GALEN", Russia, 117420, Moscow, Nametkina str., 8, p. 1, floor 4, office 414, galen@galen.ru

PERFORMANCE DATA

	Parameter	Specification
1.	Coefficient of variation:	
1.1.	Repeatability, CV, %	CV ≤ 2%
1.2.	Reproducibility CV, %	CV ≤ 3%
1.3.	Acceptable variation of results for parallel definitions of the same sample by different products of the same lot, %	Acceptable variation ≤ 1,0
2.	Test of "opening", %	+/- 10% of the calculated value
3.	Linearity	In the range of total hemoglobin concentrations from 2.9 g/dl to 30.5 g/dl, the determination result should not differ from the assigned value by more than +/-10%

Accuracy

The concordance study of the CAPI 3 Hb A1c procedure performed with the CAPILLARYS 3 instrument was evaluated in a study based on the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI - USA) EP09-A2 guideline "Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition (Interim Revision)". The results for HbA1c concentrations (mmol/mol) and percentages (%) were analyzed using statistical tools recommended by CLSI.

The levels of HbA1c were measured in 152 blood samples, including samples with normal and elevated HbA1c levels, both by electrophoretic separations obtained with the CAPI 3 Hb A1c procedure on the CAPILLARYS 3 instrument and a commercially available high-performance liquid chromatography technique for HbA1c quantification that is NGSP standardized.

The measured values of HbA1c concentrations and percentages from both procedures were analyzed by a linear regression statistical procedure. The results of linear regression analysis are tabulated below ($y = \text{CAPI 3 Hb A1c}$), the sensibility and specificity of the CAPI 3 Hb A1c procedure compared to the reference procedure have been calculated using the recommended method (Wendling, 1986):

HbA1c	Correlation coefficient	y-Intercept	Slope	Range of values CAPI 3 Hb A1c	Sensibility (%)	Specificity (%)
Concentration (mmol/mol)	0.999	-1.122	1.012	20 - 157	91.8	100.0
Percentage (%)	0.999	-0.142	1.014	3.9 - 16.5	94.8	100.0

Limit of blank (LOB) – Limit of detection (LOD)

The determination of the limit of blank (LOB) and the limit of detection (LOD) of the CAPI 3 Hb A1c procedure was evaluated in a study based on the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI - USA) EP17-A guideline "Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline".

The Limit of Blank (LOB) and Limit of Detection (LOD) were determined by assaying five samples without HbA1c and five samples with low HbA1c, respectively.

The results are as follows: LOB = 0.1 %, LOD = 1.2 %.

Contraindications to use.

Not applicable to in vitro diagnostic products

Possible side effects.

Not applicable to in vitro diagnostic products

Transportation and Use conditions:

The product can be transported by all types of covered transport in accordance with the rules of cargo transportation applicable to this type of transport, providing a transport temperature of 2-8 °C in a place protected from light, at a normal pressure of 101.3 kPa (760 mm Hg), and relative humidity of up to 80%. During transportation, the kit can be stored without cooling (at a temperature of 15 to 30 °C) for up to 15 days without deterioration of its analytical characteristics.

Use conditions:

- temperature: 15-30 °C
- pressure 101.3 kPa (760 mmHg)
- relative humidity up to 80%.

LIST OF APPLICABLE STANDARDS:

EN ISO 13485:2016 ISO 13485	<i>Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.</i>
EN 13612:2002 EN 13612:2002/AC:2002	<i>Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices.</i>
EN ISO 23640:2015 ISO 23640:2011	<i>In vitro diagnostic medical devices - Stability testing of in vitro diagnostic reagents.</i>
EN 13641: 2002	<i>Elimination or reduction of risk of infection related to in vitro diagnostic reagents.</i>
EN 13975:2003	<i>Sampling procedures used for acceptance testing of in vitro diagnostic medical devices. Statistical aspects.</i>
EN 14136:2004	<i>Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance of in vitro diagnostic examination procedures.</i>
EN ISO 14971:2012 ISO 14971:2007	<i>Medical devices — Application of risk management to medical devices.</i>
EN ISO 15193:2009 ISO 15193:2009	<i>In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference</i>
EN ISO 15194:2009 ISO 15193:2009	<i>In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation.</i>
EN ISO 15223-1:2016 ISO 15193:2016	<i>Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied Part 1: General requirements</i>
EN ISO 18113-1:2011 ISO 18113-1:2011	<i>In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling). Part 1: Terms, definitions and general requirements</i>
EN ISO 18113-2:2011 ISO 18113-2: 2009	<i>In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling). Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use</i>

PRECAUTIONS FOR USE IN RUSSIA:

Using the kit follow the requirements of GOST R 52905-2007 " medical Laboratories.

Safety requirement».

Only personnel who have been trained to work with the product and equipment should be allowed to work with the kit.

Before starting work, read the instructions and use the kit strictly for its intended purpose.

Since the product is necessary for the analysis of potentially infected materials, when working with the kit, use personal protective equipment that is allowed for use in the territory of the Russian Federation. It is recommended to use protective gloves, safety glasses, and work protective clothing.

It is forbidden to eat, use cosmetics and smoke in the premises intended for working with sets.

Clean and disinfect spilled samples or reagents using disinfectants in accordance with MU-287-113.

Remove unused reagents in accordance with the requirements of SanPIN 2.1.7.2790- 10.

All used disposable materials and sample residues must be treated with disinfectants and then disposed of in accordance with the requirements of SanPIN 2.1.7.2790-10 and MU-287-113.

If liquid components of the kit come into contact with the skin: wash off with plenty of soap and water. In case of contact with eyes: rinse with plenty of water, then consult a doctor.

1. Abraham EC (1985). Glycosylated hemoglobins - methods of analysis and clinical applications, *Clinical and Biochemical Analysis*, Vol 19.
2. Aksungar FB, Serteser M, Coskun A, Unsal I (2013). A comparison between turbidimetric inhibition immunoassay and capillary electrophoresis in glycated hemoglobin (HbA1c) measurement. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2013-0033.
3. American Diabetes Association (1999). Clinical practice recommendations : Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 22 (suppl) : 532– 41.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan, 35, Suppl 1 : 511-563.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan, 39, Suppl 1.
6. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M (2010). Biological variability of glycated hemoglobin. *Clinica Chimica Acta*, 411 : 1606 – 1610.
7. Bridges KR et al (1975). The acetylation of hemoglobin by aspirin in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.*, 56 : 201-207.
8. Flückiger R et al (1981). Hemoglobin carbamylation in uremia, *N. Engl. J. Med.*, 304 : 823 - 827.
9. Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT et al (2000). Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin Hb A1c, Ig A, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin. Chem.*, 46 : 551 – 559.
10. Geistanger et al. (2008). Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for Hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. *Clin. Chem.*, 54, 8 : 1379 – 1385.
11. González-Borrachero M.L. et al (2013). Hemoglobin Jerez [$\alpha 2 \beta 2$ 95 (FG2) Lys Gln] β : Performance of HbA1c measurement with five analytical methods. *Clin. Chim. Acta*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.022>.
12. Goldsland I (1985). Intra-individual variation : Significant changes in parameters of lipids and carbohydrate metabolism in the individual and intraindividual variation in different test populations. *Ann. Clin. Biochem.*, 22 : 618 – 624.
13. Goldstein DE et al (1986). Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications, *Clin. Chem.*, 32 : 864-870.
14. Goldstein DE, Little R, England JD, Wiedmeyer H-M, Mc Kenzie EM. (1986). Methods for quantitating glycosylated hemoglobins: high performance liquid chromatography and thiobarbituric acid colorimetry: In: Clarke WL, Lerner J, Pohl SL, eds. *Methods of diabetes research*, Vol. 2 Clinical methods. New York: John Wiley, 475 - 504.
15. Guis L, Chaumier A, Le Gall V, Havrez S (Février 2013). Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. *Revue Francophone des Laboratoires*, 449, 47 – 56.
16. Hanas R, John G. (2010). Consensus statement on the worldwide standardization of the Hemoglobin A1c measurement. *Clin. Chem.*
17. Heylen O et al (2014). Evaluation of the Sebia CAPILLARYS 2 Flex Piercing for the measurement of HbA1c on venous and capillary blood samples. *Am. J. Clin. Pathol.*, 141 : 867 – 877.
18. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takel I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM (2004). IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method comparison study. *Clin. Chem.*, 50 : 166 - 174.
19. Jaisson S, Leroy N, Meurice J, Guillard E, Gillery P (2012). First evaluation of Capillarys 2 Flex Piercing® (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2012-0017.
20. Jaisson S, Leroy N, Desroches C, Tonye-Libyh M, Guillard E, Gillery P (2013). Interference of the most frequent haemoglobin variants on quantification of HbA1c: Comparison between the LC-MS (IFCC reference method) and three routinely used methods. *Diabetes Metab.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.004>.
21. Jellum E et al (1997). Diagnostic applications of chromatography and capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. B*, 689, 155 - 164.
22. Jeppsson OJ, Kobold U, Barr J et al (2002). Approved IFCC reference method for the measurement of Hb A1c in human blood. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 40 : 78 – 89.
23. Jorde R, Dundsford J (2000). Intra-individual variability and longitudinal changes in glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* ; 17 : 451 – 456.
24. Kilpatrick ES, Meylor PW, Keevil BG (1998). Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care*, 21, 261 – 264.
25. Landers JP (1995). Clinical Capillary Electrophoresis. *Clin. Chem.*, 41, 495 - 509.
26. Lin C-N et al. (2012). Effects of hemoglobin C, D, E, and S traits on measurements of HbA1c by six methods, *Clin. Chim. Acta*, doi:10.1016/j.cca.2011.12.019.
27. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al for the NGSP Steering Committee (2001). The national glycohemoglobin standardization program : A fiveyears progress report. *Clin. Chem.*, 47 : 1985 – 1992.
28. Little RR, Rohlfing CL and Sacks DB (2011). Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. *Clinical Chemistry* 57, 2 : 205 – 214.
29. Little RR, Rohlfing C (2013). The long and winding road to optimal HbA1c measurement, *Clin. Chim. Acta* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.026>.
30. Marinova M et al (2013). Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis. *Clin. Chim. Acta*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.014>.
31. Mayer TK and Freedman ZR (1983). "Protein glycosylation in diabetes mellitus : a review of laboratory measurements and of their clinical utility" (critical review), *Clinica Chimica Acta*, 127 : 147 - 184.
32. Oda RP et al (1997). Capillary electrophoresis as a clinical tool for the analysis of protein in serum and other body fluids. *Electrophoresis*, 18, 1715 - 1723.
33. Phillipou G, Phillips PJ (1993). Intraindividual variation of glycohemoglobin : Implications for interpretation and analytical goals. *Clin. Chem.*, 39 : 2305 – 2308.
34. Ragnar Hanas, Garry John, and on behalf of the International HbA1c Consensus Committee : 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement (Preamble). *Clin. Chem.*, Aug 2010 ; 56, 8 : 1362 - 1364.

35. Rhea JM, Molinaro R (2014). Rare presumptive Hb variant misidentification prevents appropriate Hb A1c result. *Clin. Chim. Acta.*, 431, 111–112.
36. Rhea JM, Molinaro R (2014). Pathology consultations on HbA1c methods and interferences. *Am. J. Clin. Pathol.*, 141, 5–16.
37. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R et al (2002). Biological variation of glycohemoglobin. *Clin. Chem.*, 48 : 1116–1118.
38. Rolandsson O et al (2004). Hemoglobin A1c can be analyzed in blood kept frozen at –80 °C and is not commonly affected by hemolysis in the general population. *Metabolism*, 53 (11) : 1496–1499.
39. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE et al (2002). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin. Chem.*, 48 : 436–472.
40. Sacks DB et al (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes Mellitus (Special report). *Clinical Chemistry*, 57 : 6, e1–e47.
41. Smaldone A (2008). Glycemic control and hemoglobinopathy : When A1c may not be reliable. *Diabetes Spectrum*, 21 (1) : 46–49.
42. Schoos R et al (1981). Les Hémoglobines Glycosylées, *Bull. Soc. Lux. Biol. Clin.*, No. 4.
43. Skeie S, Thue G, Sandberg S (2001). Interpretation of hemoglobin A1c (Hb A1c) values among diabetic patients : Implications for quality specifications for Hb A1c. *Clin. Chem.*, 47 : 1212–1217.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993 ; 329: 977–986.
45. Urrechaga E (2012). High-resolution HbA1c separation and hemoglobinopathy detection with capillary electrophoresis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 138 : 448–456.
46. Weykamp C, Waenink-Wiegers H, Kemm E, Siebelder C (2012). HbA1c : performance of the Sebia Capillarys 2 Flex Piercing. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2012-0560.
47. Woodworth A et al (2014). Utilization of assay performance characteristics to estimate Hemoglobin A1c result reliability. *Clinical Chemistry*, 60 : 8.
48. Wendling A (1986). Procédure de diagnostic ou de dépistage : Justification et validité d'un test de diagnostic ou de dépistage-sensibilité-spécificité. *Impact - Internat* ; Sept : 93–97
49. M. Dessi et al (2014). Performances of Capillary Electrophoresis and HPLC Methods in HbA1c Determination: Diagnostic Accuracy in HbS and HbD-Iran variants' Presence. *J. Clin. Lab. Anal.* DOI 10.1002/jcla.21728.
50. Zhao Z et al, Evaluation of hemoglobin A1c measurement by Capillarys 2 electrophoresis for detection of abnormal glucose tolerance in African immigrants to the United States, *Clin Chim Acta* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.025>.
51. K. Gariani, C. Tran, J. Philippe (2011) Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? *Rev. Med. Suisse*, 7, 1238–1242.

Figure 1

Profil normal
Normal pattern

HbA_{1c}: 5.1 % - 33
mmol/mol

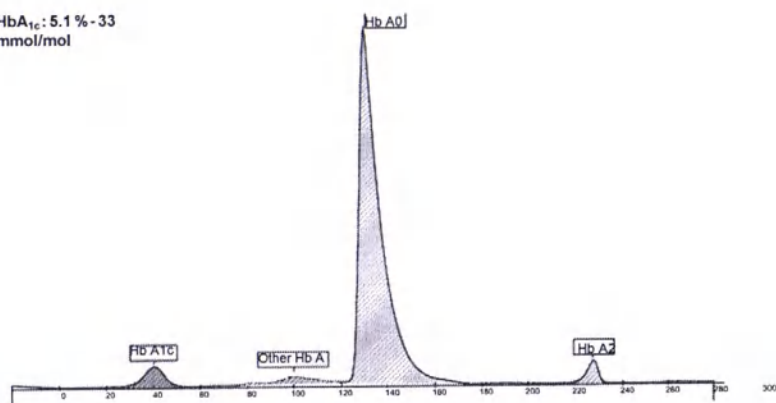


Figure 2

Profil avec HbA_{1c} augmentée
Pattern with elevated HbA_{1c} level

HbA_{1c}: 8.3 % - 68 mmol/mol

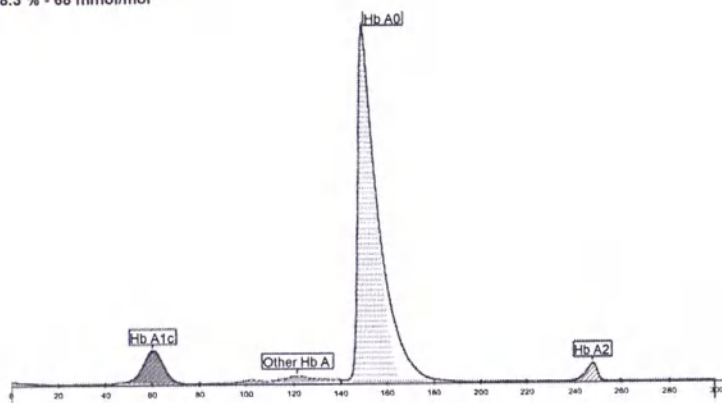


Figure 3

Profil avec variant (Hb S suspectée)
Pattern with variant (suspected Hb S)

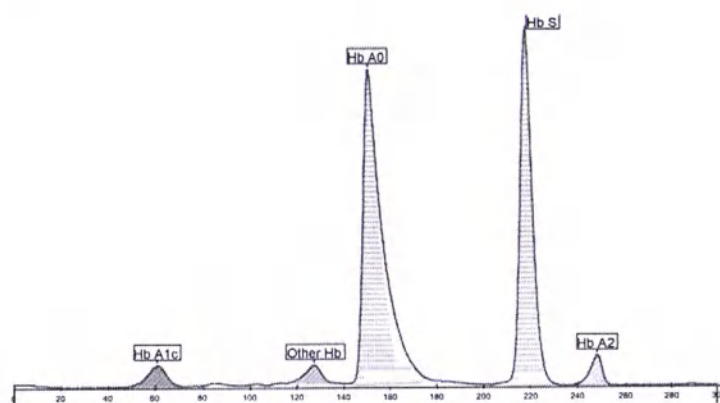


Figure 4

Profil avec variant (Hb C suspectée)
Pattern with variant (suspected Hb C)

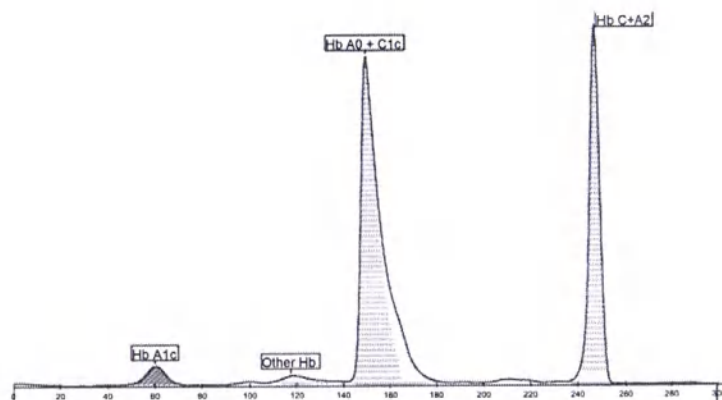
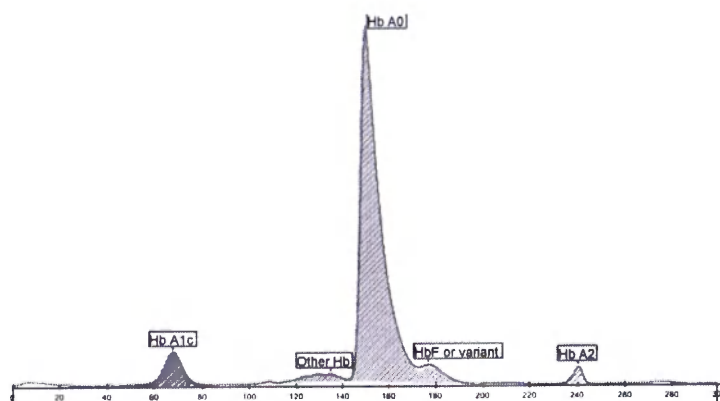


Figure 5

Profil avec Hb F
Pattern with Hb F



sebia Benelux SCB / Comm. V

Jan Ollstagerlaan, 41
1800 Vilvoorde
Belgique / België
Tel. : 32 (0) 27026464
Fax : 32 (0) 27026460
e-mail : sebia.benelux@sebia.be

sebia Brasil

Rua Barão do Triunfo, 73, Cj 74
CEP 04602-000
São Paulo
Brasil
Tel. : 55 11 3849 0148
Fax : 55 11 3841 9816
e-mail : sebia@sebia.com.br

sebia GmbH

Münsterfeldallee, 6
36041 Fulda
Deutschland
Tel. : 49 (0) 661 33081
Fax : 49 (0) 661 31881
e-mail : sebia@sebia.de

sebia Hispania s.a.

C/Scilla, nº 394
08025 Barcelona
España
Tel. : 34 93 208 1552
Fax : 34 93 458 55 86
e-mail : sebia@sebia.es

sebia Inc.

400-1705 Corporate Drive
Norcross, GA 30093
U.S.A.
Tel. : 1770 446-3707
Fax : 1770 446-8511
e-mail : info@sebia-usa.com

sebia Italia S.r.l.

Antonio Meucci, 15/A
50012 Bagnoli Ripoli (FI)
Italia
Tel. : 39 055 24851
Fax : 39 055 0982083
e-mail : info@sebia.it

sebia Swiss GmbH

Verenastrasse, 4b
CH-8832 Wollerau
Switzerland
Tel. : 41 44 787 88 10
Fax : 41 44 787 88 19
e-mail : contact.ch@sebia.com

sebia UK Ltd

RiverCourt, The Meadows Business Park
Station Approach, Blackwater
Camberley, Surrey, GU17 9AB
United Kingdom
Tel. : 44 (0) 1276 600636
Fax : 44 (0) 1276 38827
e-mail : sales@sebia.co.uk

sebia

Shanghai Representative Office
Cross Tower, Room Z306-07
318 Fuzhou Road
Shanghai 200001
China
Tel. : 0086 (21) 63501655
Fax : 0086 (21) 6361 2011
e-mail : sebia@sebia.cn

sebia

Parc Technologique Léonard de Vinci
CP 8010 Lisieux - 91008 EVRY Cedex - France
Tél. : 33 (0) 1 69 89 80 80 - e-mail : sebia@sebia.com

018/09

Логотип: [sebia]

Набор реагентов для качественного и количественного определения белковых фракций методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (CAPI 3 Hb A1c)

Кат. № 2515

Дата: 27 января 2021 г.

[Подпись]

Жан-Марк Шерметт

Генеральный директор

Штамп:

№ 0097
28 ЯНВАРЯ 2021 г.
Настоящим свидетельствуется исключительно подлинность подписи г-на ШЕРМЕТТА

Гербовая печать:

ТОРГОВО-
ПРОМЫШЛЕННАЯ
ПАЛАТА
ЭССОННА (91).
Французская
Республика.

От имени Президента
Торгово-промышленной палаты
Эссонна
[Подпись]
Франсуаз КАДЮ

Овальный штамп:

СЕБИЯ (SEBIA)

Акционерное общество с капиталом 10.203.900 евро, 672 041 902 R.K.O. SIREN
(Регистрационный номер в Национальном реестре предприятий и организаций) 672 041 902.

27 rue Леонар де Винчи

Технологический Парк Леонар де Винчи

Почт. инд. 8010 Лисс – 91008 ЭВРИ Cedex

IVD

CE

Rxonly

2018/12

АПОСТИЛЬ
(Гагская конвенция от 5 октября 1961 г.)

РОССИЯ

1. *Французская Республика*
Настоящий официальный документ
2. был подписан **КАДО**
3. выступающим/ей в качестве Советник
4. скреплен печатью/штампом Торгово-промышленной палаты Осонна

Удостоверено

5. в г. Париже
6. **28 ЯНВАРЯ 2021 г.**
7. *Генеральным прокурором при Апелляционном суде Парижа*
8. за № 2139-С
9. Печать/штамп

10. Подпись:

Гербовая печать: АПЕЛЛЯЦИОННЫЙ СУД
ПАРИЖА. Французская Республика.

[Подпись]
Мишель ЛЕРНУ
ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЕНЕРАЛЬНОГО ПРОКУРОРА

*«Апостиль подтверждает только подлинность подписи, печати или штампа на документе.
Он не означает, что содержание документа верно, или что Французская Республика
удостоверяет его содержание»*

НАИМЕНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Набор реагентов для количественного определения гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики *in vitro* (CAPI 3 Hb A1c)

Примечание: далее по тексту «набор реагентов», «изделие», «набор CAPI 3 Hb A1c»).

НАЗНАЧЕНИЕ

Для диагностики *in vitro*. Предназначен для выделения и количественного определения фракции гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза в цельной венозной крови человека. Набор реагентов используется совместно с системой автоматического капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3. Является вспомогательным средством в диагностике.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Вспомогательное средство в диагностике.

Количественное определение гликированного гемоглобина Hb A1c эффективно для мониторинга среднего содержания глюкозы в крови за длительный период, у лиц, страдающих диабетом, и для идентификации и диагностики пациентов, находящихся в зоне риска развития сахарного диабета.

ТИП АНАЛИЗИРУЕМОГО ОБРАЗЦА

Для анализа используется гемолизированная цельная венозная кровь, собранная в пробирки с антикоагулянтом K₂EDTA или K₃EDTA.

Кровь должна быть получена с соблюдением правил, принятых в клинической лабораторной практике.

Образцы могут храниться до 7 дней при температуре 2 - 8 °C или не более 72 часов при комнатной температуре (от 15 до 30 °C).

Для более длительного хранения образцы должны быть заморожены при температуре - 70 / - 80 °C в течение 8 часов с момента взятия без необходимости предварительной обработки.

Замороженные образцы крови стабильны при температуре - 70 / - 80 °C не более 3 месяцев.

ВАЖНО: Оптимально хранение образцов крови при температуре - 70 / - 80 °C. Не храните их при - 20 °C.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ. ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ.

Для диагностики *In Vitro*. Для профессионального применения в клинко-диагностических учреждениях, квалифицированным персоналом в области клинической лабораторной диагностики.

ПРИНЦИП МЕТОДА

Гликирование гемоглобина – неферментная реакция между внутриэритроцитарной глюкозой и N-терминальной аминогруппой β – цепей гемоглобина. Эта реакция происходит на протяжении всего времени жизни эритроцитов. Скорость образования гликированного гемоглобина зависит от уровня гликемии (до тех пор, пока

концентрация внутриэритроцитарной глюкозы не зависит от инсулина, а только от гликемии). Гликированный гемоглобин накапливается в эритроцитах в течение всех 120 дней их жизни.

Уровень гликированного гемоглобина соответствует "объединенному" значению всех гликемических изменений за последние недели. Он может использоваться:

- в качестве показателя при лечении диабета. Полученные численные значения позволяют оценивать усредненную эффективность лечения,
- в качестве показателя при диагностике сахарного диабета и при идентификации пациентов, находящихся в зоне риска развития сахарного диабета.

Электрофорез – хорошо отлаженный метод, широко используемый в клинических лабораториях для определения компонентов биологических жидкостей человека, в том числе и фракции Hb A1c. В отличие от электрофоретических методик, выполняемых на различных носителях, в том числе на агарозных гелях, и хроматографии, капиллярный электрофорез был разработан для полной автоматизации анализа и обеспечивает быстрое разделение и хорошее разрешение. Капиллярный электрофорез - это методика электрокинетического разделения, проводимая в трубке с внутренним диаметром менее 100 мкм, заполненной электролитным буферным раствором. По многим параметрам данная методика занимает промежуточное положение между классическим зональным электрофорезом и жидкостной хроматографией.

В системе CAPILLARYS 3 используется принцип капиллярного электрофореза в жидкой среде, что является наиболее часто встречаемой методикой капиллярного электрофореза. В этом методе заряженные молекулы разделяются согласно их электрофоретической мобильности в щелочном буфере с определенным pH. Разделение также происходит согласно pH электролита и электроосмотическому потоку.

В системе CAPILLARYS 3 все циклы выполняются автоматически, определяющая полный гемоглобиновый профиль для количественного анализа фракции Hb A1c.

Система CAPILLARYS 3 содержит кварцевые капилляры, функционирующие параллельно, что позволяет проводить 8 анализов одновременно (CAPILLARYS 3 OCTA) или 12 анализов одновременно (CAPILLARYS 3 TERA) для определения количественного содержания Hb A1c в образцах цельной крови. Разведение образца гемолизирующим раствором и его внесение в капилляр происходят в анодной части капилляра. Затем под действием высокого напряжения происходит разделение белков и прямая детекция гемоглобинов в катодной части капилляра на длине волны 415 нм, специфичной для гемоглобинов. Перед каждым анализом капилляры промываются промывочным раствором и заполняются буфером.

Прямая детекция обеспечивает точное количественное определение фракции Hb A1c.

Кроме того, высокое разрешение методики CAPI 3 Hb A1c позволяет количественно определять концентрацию Hb A1c даже в присутствии лабильного Hb A1c, карбамелированного и ацетилированного гемоглобинов, а также основных вариантов гемоглобинов.

При использовании щелочного буфера нормальные и аномальные (или варианты) гемоглобины детектируются в следующей последовательности, от катода к аноду: A2/C, E, S/D, F, A0, другие Hb (включая минорные фракции Hb A1) и затем A1c.

Методика анализа CAPI 3 Hb A1c, выполненная на приборах CAPILLARYS 3, была сертифицирована Национальной программой стандартизации гликогемоглобина (NGSP).

РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА CAPI 3 Hb A1c

НАИМЕНОВАНИЕ	Кат.№ 2515
Буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) 700 мл	2 фл.

Раствор гемолизирующий CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) 700 мл	1 фл.
Фильтр CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS)	4 шт
Инструкция по применению	1 шт.

При транспортировке набор может храниться без охлаждения (при температуре от 15 до 30 °С) до 15 дней без ухудшения его аналитических характеристик. Срок годности набора реагентов определяется реагентом – компонентом набора с ближайшей датой истечения срока годности. Максимальный срок годности набора – 36 месяцев с даты изготовления

ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ: все реагенты из одного набора должны использоваться совместно.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не используйте бытовую дистиллированную или деионизированную воду, такую как, например, воду для утюгов (риск необратимого повреждения капилляров). Используйте, например, воду для инъекций.

1.БУФЕР CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer)

Флакон с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) маркирован RFID (радиочастотной) меткой для распознавания анализатором и этикеткой с надписями красного цвета на белом фоне.

Размеры флакона ((ДхШхВ, мм): (125х65х145) ±5%

Диаметр крышки флакона, мм: 50±5%

Высота крышки флакона, мм: 19±5%

Объем реагента буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer): 700 мл : 5%

Максимальная вместимость флакона реагента буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer): 750 мл ± 5%

Масса флакона с раствором буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer), г: 820±5%

Масса пустого флакона буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer), г: 60±5%

Водородный показатель pH = 9,4 ± 0,5

Состав

Вода, 2(циклогексиламино)этансульфоновая кислота (CHES), едкий натрий, дикарбоксифенилборная кислота, хлорид натрия, диаминобутан.

Приготовление

Буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) поставляется готовым к использованию. Состав: буферный раствор со значением pH = 9,4 ± 0,5; добавки, не представляющие опасности в используемых концентрациях, необходимые для оптимального проведения анализа.

Применение

Буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) для анализа Hb A1c методом капиллярного электрофореза.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °С). Закрытый буфер CAPILLARYS Hb A1c

(CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) сохраняет стабильность до даты, указанной на этикетке флакона. Не допускается хранение буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) длительное время при комнатной температуре, вблизи окна или источников тепла.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

ВАЖНО: Если буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) хранился при температуре от 2 до 8 °C, то перед началом анализа необходимо дождаться его прогрева до комнатной температуры (15 - 30 °C). Если флакон с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) полный, то оставьте его при комнатной температуре минимум на 3 часа. При несоблюдении этих требований точность измерений может ухудшиться.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: *Не согревайте буферный раствор в горячей воде.*

После каждого использования буфер необходимо сразу же поместить в холодильник (от 2 до 8 °C); в этом случае раствор сохранит стабильность до даты, указанной на этикетке флакона.

Если планируется использовать весь флакон буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) в течение 30 дней, то его можно хранить при комнатной температуре.

После вскрытия флакона с буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) и его установки в систему CAPILLARYS 3 он стабилен при комнатной температуре (от 15 до 30 °C) максимум 30 дней (суммарно).

ВАЖНО: Суммарное время хранения буфера CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) при комнатной температуре не должно превышать 30 дней. В это время входит и время, необходимое для достижения буфером CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) комнатной температуры.

Утилизируйте буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) при изменении его внешнего вида, например, при помутнении вследствие микробного загрязнения.

ПРИМЕЧАНИЕ: *При хранении буфер CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c tampon/buffer) может незначительно изменить свой цвет, что не влияет на его аналитические характеристики.*

2. ГЕМОЛИЗИРУЮЩИЙ РАСТВОР CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution)

Флакон с гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) маркирован RFID (радиочастотной) меткой для распознавания анализатором и этикеткой с надписями белого цвета на красном фоне.

Размеры флакона (ДхШхВ, мм): (125х65х145) ±5%

Диаметр крышки флакона, мм: 50±5%

Высота крышки флакона, мм: 19±5%

Объем реагента гемолизирующего раствора CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution), мл: 700±5%

Максимальная вместимость флакона реагента ге-молизирующего раствора CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / he-molysing solution): 750 мл ± 5%

Масса флакона с раствором гемолизирующего раствора CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / he-molysing solution), г: 820±5%

Масса пустого флакона гемолизирующего раствора (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution), г: $60 \pm 5\%$

Состав

Вода, октилфениловый эфир полиэтиленгликоля (Тритон X100 - Triton X100), Проклин-300(ProClin-300).

Приготовление

Гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) готов к использованию. Он содержит добавки, не представляющие опасности в используемых концентрациях, необходимые для оптимального проведения анализа.

Применение

Для разведения и гемолиза цельной крови.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) при комнатной температуре ($15 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) или в холодильнике ($2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Раствор сохраняет стабильность до даты, указанной на этикетке флакона. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

После вскрытия флакона с гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) и его установки в систему CAPILLARYS 3 он стабилен максимум 2 месяца. Если флакон с гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) планируется использовать более 2-х месяцев, то его необходимо извлекать из системы после каждого использования и хранить при комнатной температуре ($15 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) или в холодильнике (при температуре $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). В этом случае гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) сохранит стабильность до истечения срока годности, указанного на этикетке флакона с гемолизирующим раствором.

Утилизируйте гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) при изменении его внешнего вида, например, при помутнении вследствие микробного загрязнения.

ПРИМЕЧАНИЕ: В процессе хранения гемолизирующий раствор CAPILLARYS Hb A1c (CAPILLARYS Hb A1c solution hemolysante / hemolysing solution) может приобретать желтую окраску, что не влияет на его аналитические характеристики.

3. ФИЛЬТРЫ CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS)

Применение

Сменные фильтры CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) для фильтрации аналитического буфера, рабочего промывочного раствора и дистиллированной или деионизированной воды (использующейся для промывки капилляров).

Размеры фильтров CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) (ДхШхВ), мм: $(50 \times 50 \times 25) \pm 5\%$

Вес: $3,2\text{ г} \pm 5\%$

Диаметр фильтра CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS), мм $26 \pm 5\%$

Диаметр пор: 5 мкм

Фильтр CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) выполнен из полипропилена.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: При замене набора замените все без исключения фильтры CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS). Перед работой с фильтрами CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) и их установкой надевайте чистые перчатки.

Навинтите по одному фильтру CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) на соединители, расположенные на конце каждой трубки, погруженной во флаконы с буфером CAPILLARYS Hb Alc (CAPILLARYS Hb Alc tampon/buffer), гемолизирующим раствором CAPILLARYS Hb Alc (CAPILLARYS Hb Alc solution hemolysante / hemolysing solution) и дистиллированной или деионизированной водой. При установке фильтров CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) на систему промойте соединители и трубки дистиллированной или деионизированной водой.

Хранение

Перед использованием храните фильтры CAPILLARYS (FILTRE/FILTER CAPILLARYS) в упаковках в сухом месте при комнатной температуре (15 – 30 °C) или в холодильнике (2 – 8 °C).

Порядок и условия утилизации

Утилизировать все материалы набора следует безопасным допустимым способом, который соответствует СанПиН 2.1.7.2790-10 и СП 1.3.2322-08. Класс опасности отходов при применении - Б (эпидемиологически опасные) и подлежит утилизации (сбор п. 4. СанПин 2.1.7.2790-10), обеззараживанию/обезвреживанию (п. 5. СанПин 2.1.7.2790-10), временному хранению (п.6. СанПин 2.1.7.2790-10), транспортировке (п.7. СанПин 2.1.7.2790-10), учёту и контролю (п.8. СанПин 2.1.7.2790-10).

Картонные коробки и вкладыши, а также весь набор после истечения срока годности или при повреждении упаковки утилизируются как медицинские отходы класса А (эпидемиологически безопасные).

Отходы, образующиеся в результате эксплуатации

Отходы, образующиеся в результате эксплуатации оборудования, представляют опасность смешанного типа - химическую и биологическую. Биологический риск можно уменьшить, используя раствор гипохлорита натрия.

Концентрация и время контакта:

Конечное содержание хлора, %	Разведение	Действие	Время контакта
0,5%	Разведение 1:5 раствора концентрацией 2,6%	Инаktivация обычных инфекционных агентов	Не менее 15 мин
	или Разведение 1:20 раствора концентрацией 9,6%	Инаktivация особых инфекционных агентов группы II	Не менее 15 мин
2%	Разведение 4:5 раствора концентрацией 2,6% или Разведение 1:5 раствора концентрацией 9,6%	Инаktivация особых инфекционных агентов группы III	Не менее 1 часа

На практике:

Обеспечьте контакт в течение одной ночи, чтобы хлор-ионы удалились при контакте с обрабатываемой белковой средой.

После устранения биологической опасности без создания химических отходов сбросные воды можно вылить в раковину.

В случае химических остатков пользователь должен принять меры по удалению этих отходов.

Отходы можно сливать в бытовую канализацию только в следующих случаях:

- если они предварительно обеззаражены раствором гипохлорита натрия (тогда существует только химическая опасность),
- если не превышены пороговые значения по остаточному хлору, установленные местными законодательными органами.

Если эти пороговые значения превышены, обеззараженные отходы необходимо хранить в закрытом виде в герметичных контейнерах, устойчивых к местным воздействиям, изготовленных из пластмассы и маркированных особым образом, и затем утилизировать надлежащим образом силами специальных организаций

НЕОБХОДИМЫЕ РЕАГЕНТЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: См. паспорта безопасности (SDS) к реагентам.

1. Калибраторы для электрофореза Hb A1c - Hb A1c CAPILLARY CALIBRATORS (ПУ № ФСЗ 2009/05453 от 25.11.2009)

Состав

Калибраторы для электрофореза Hb A1c получены из пула образцов человеческой крови. Они содержат стабилизаторы и консерванты, обеспечивающие стабильность гемоглобиновых фракций. Калибраторы находятся в стабильной лиофилизированной форме.

Калибратор для электрофореза Hb A1c 1 представлен нормальным уровнем Hb A1c, а Калибратор для электрофореза Hb A1c 2 - повышенным уровнем Hb A1c.

Назначение

Калибраторы для электрофореза Hb A1c 1 и 2 предназначены для калибровки и контроля миграции гликированного гемоглобина человека Hb A1c при количественном определении его содержания с использованием методики CAPI 3 Hb A1c на автоматическом приборе капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3 и необходимы для получения достоверных результатов анализов, сопоставимых с методикой DCCT и отслеживаемых в референсной системе IFCC.

Рекомендации по проведению калибровки следующие:

- **Выполните 3 удачные последовательные серии анализов обоих уровней калибраторов:**

- при первом запуске программы анализа "Hb A1c" на приборе CAPILLARYS 3,
- после смены номера партии (лота) калибраторов.

- **Выполните 1 удачную серию анализов обоих уровней калибраторов, а затем одного из двух контрольных образцов перед началом аналитической серии:**

- после смены номера партии (лота) аналитического буфера,
- в случае выхода результатов анализа контрольных материалов Hb A1c за границы диапазона, указанного в паспорте к контрольным материалам Hb A1c (и после подтверждения этого отклонения при повторном анализе контрольных материалов),
- после замены капилляров (независимо от количества замененных капилляров),
- как минимум 1 раз в 2 месяца.

ПРИМЕЧАНИЕ: Нет необходимости проводить калибровку при изменении номера

партии (лота) гемолизирующего раствора.

Особый случай: Калибровка после замены капилляров.

- После замены капилляров (независимо от количества замененных капилляров) выполните 1 удачную серию анализов обоих уровней калибраторов, а затем проанализируйте оба уровня контрольных материалов, используя штатив № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC.

- Убедитесь в том, что все полученные значения для каждого проанализированного контрольного материала лежат в пределах диапазона значений, указанного для каждого лота контрольных материалов (диапазон ожидаемых значений, предварительно введенный при установке контрольных материалов анализируемых лотов).

- Убедитесь в том, что отклонения значений, полученных на каждом замененном капилляре, составляют $\leq 0,2$ для контрольного материала уровня 1 и $\leq 0,3$ для контрольного материала уровня 2 в сравнении со средним значением последних 3 анализов каждого контрольного материала на каждом замененном капилляре в отдельности.

Если отклонение значений соответствует вышеописанным, то система может использоваться для анализа.

В противном случае проведите 2 дополнительные калибровки, а затем проанализируйте оба уровня контрольных материалов снова.

- Убедитесь в том, что все полученные значения для каждого проанализированного контрольного материала лежат в пределах диапазона значений, указанного для каждого лота контрольного материала (диапазон ожидаемых значений, предварительно введенный при установке контрольных материалов анализируемых лотов).

- Убедитесь в том, что отклонения значений, полученных на каждом замененном капилляре, составляют $\leq 0,2$ для контрольного материала уровня 1 и $\leq 0,3$ для контрольного материала уровня 2 в сравнении со средним значением последних 3 анализов каждого контрольного материала на каждом замененном капилляре в отдельности.

Если отклонение значений соответствует вышеописанному, то система может использоваться для анализа.

Если отклонение значений не соответствует ожидаемому (т.е. $> 0,2$ для контрольного материала уровня 1 и $> 0,3$ для контрольного материала уровня 2), то установите заданные значения для контрольных материалов в соответствии с методикой, описанной в инструкции к контрольным материалам Hb A1c.

ВАЖНО:

- Для оптимального использования калибраторов для электрофореза Hb A1c в системе CAPILLARYS 3 необходимо использовать специальные пробирки с крышками (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ", Пробирка с крышкой для контролей), промаркированные соответствующими наклейками со штрих-кодами.

- Для калибровки необходимо проанализировать оба уровня калибраторов; порядок их анализа не имеет значения, но их строго необходимо проанализировать за один рабочий день.

- Восстановите калибраторы для электрофореза Hb A1c дистиллированной или деионизированной водой объемом, указанным во вкладыше к калибраторам. Аккуратно перемешайте содержимое флаконов для растворения всей лиофилизированной крови так, чтобы жидкость не соприкасалась с крышкой флакона. Выдержите калибраторы для электрофореза Hb A1c 30 минут при температуре 2 – 8 °C и аккуратно перемешайте (избегайте образования пены).

ПРИМЕЧАНИЕ: Точность объема воды для восстановления должна быть в пределах $\pm 1,0 \%$.

- Перенесите восстановленные калибраторы в специальные пробирки для контролсй.
- Закройте пробирки соответствующими крышками.
- Промаркируйте пробирки наклейками с соответствующими штрих-кодами калибраторов для электрофореза Hb A1c.
- Поместите пробирку с калибратором для электрофореза Hb A1c в позицию № 1 штатива № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC системы CAPILLARYS 3.
- Загрузите штатив № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC в систему CAPILLARYS 3.
- В появившемся на экране окне введите параметры анализируемого калибратора для электрофореза Hb A1c, указанные во вкладыше к калибраторам: значение Hb A1c в ммоль/моль, номер партии (лот) и срок годности; выберите количество анализов калибратора в соответствии с указанными выше рекомендациями и подтвердите выбор.

ПРИМЕЧАНИЕ: Концентрация Hb A1c указана в единицах IFCC (ммоль/моль).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не вводите значения HbA1c в процентах.

- Результаты автоматически будут переданы в программное обеспечение для обработки.

ВАЖНО: Для оптимального использования каждого калибратора для электрофореза Hb A1c необходимо использовать наклейку с соответствующим штрих-кодом для идентификации пробирки с калибратором (закройте пробирку с калибратором соответствующей крышкой перед ее использованием). Программное обеспечение отображает значения Hb A1c для обоих калибраторов, введенные оператором.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

См. вкладыш внутри упаковки с Калибраторами для электрофореза Hb A1c.

2. Набор универсальных контрольных материалов для оценки гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)

Состав

Универсальные контрольные материалы для оценки гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro получены из пула образцов человеческой крови. Они содержат стабилизаторы и консерванты, обеспечивающие стабильность гемоглобиновых фракций. Контрольные материалы находятся в стабильной лиофилизированной форме.

1) Материал контрольный универсальный Hb A1c уровень 1 (CAPILLAIRE Hb A1c CONTROLE 1 / CAPILLARY Hb A1c CONTROL 1) Материал контрольный универсальный Hb A1c уровень 2 (CAPILLAIRE Hb A1c CONTROLE 2 / CAPILLARY Hb A1c CONTROL 2) - повышенным уровнем Hb A1c.

Назначение

Материалы контрольный универсальный Hb A1c уровень 1 и уровень 2 предназначены для контроля миграции и контроля качества количественного определения гликированного гемоглобина человека A1c при использовании методики электрофореза CAPI 3 Hb A1c в системе CAPILLARYS 3.

Полученные результаты должны попадать в установленные для каждой партии пределы.

ВАЖНО: Для оптимального использования MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS в системе CAPILLARYS 3 необходимо использовать специальные

пробирки с коническим дном с крышками (пробирки с крышками для контролей) (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ", Пробирка с крышкой для контролей), промаркированные наклейками с соответствующими штрих-кодами.

Определение значений для контрольных материалов Hb A1c:

Каждая лаборатория в соответствии с процедурой, описанной в листе-вкладыше в упаковке с контрольными материалами Hb A1c, должна установить значения количества гликированного гемоглобина Hb A1c в образцах Hb A1c уровень 1 и уровень 2, специфичные для своей системы CAPILLARYS 3.

***ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** Определение значений в контрольных материалах необходимо проводить в следующих случаях:*

- после первой калибровки системы CAPILLARYS 3 в методике CAPI 3 Hb A1c,
 - после замены одного или нескольких капилляров,
 - при смене номера партии (лота) калибраторов или контрольных материалов.
- См. лист-вкладыш в упаковке набора универсальных контрольных материалов.*

Контроль качества:

Рекомендуется проанализировать один из двух контрольных материалов на всех капиллярах:

- после активации капилляров,
- после каждой калибровки системы, выполняемой с помощью Калибраторов для электрофореза)
- после цикла очистки раствором CAPICLEAN.

Рекомендуется в установленном порядке в начале и в конце серии анализов анализировать контрольный материал Hb A1c, чередуя материал уровень 1 и материал уровень 2.

В случае серии с количеством анализов меньше 80: контрольный материал, который будет проанализирован в начале следующей серии, позволит подтвердить результаты анализов этой серии.

В случае сдвига миграционной картины, приведшего к не распознаванию фракций, рекомендуется немедленно проанализировать один из двух контрольных материалов Hb A1c.

- Восстановите контрольный материал Hb A1c дистиллированной или деионизированной водой объемом, указанным в листе-вкладыше к набору контрольных материалов. Аккуратно перемешайте содержимое флаконов для растворения всей лиофилизированной крови так, чтобы жидкость не соприкасалась с крышкой флакона. Подождите 30 минут при температуре 2 – 8 °C и аккуратно перемешайте (избегайте образования пены).

***ПРИМЕЧАНИЕ:** Точность объема воды для восстановления должна быть в пределах $\pm 1,0$ %.*

- Перенесите восстановленные контрольные материалы в специальные пробирки для контролей.
- Закройте пробирки соответствующими крышками.
- Промаркируйте пробирки наклейками с соответствующими штрих-кодами контрольных материалов.
- Поместите пробирку с контрольным материалом в позицию № 1 штатива № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC системы CAPILLARYS 3.
- Начните анализ, загрузив штатив в систему CAPILLARYS 3.
- В появившемся на экране окне выберите количество анализов контрольного

материала и подтвердите выбор.

- Сравните значения концентрации и процентного содержания фракции Hb A1c, полученные в результате анализа контрольных материалов, с установленными в системе значениями. Полученные значения должны укладываться в диапазон, определенный для каждой партии контрольных материалов. При выходе значений из этого диапазон повторите калибровку прибора при помощи калибраторов для электрофореза Hb A1c (см. раздел "Калибраторы для электрофореза Hb A1c").

ПРИМЕЧАНИЯ:

- Согласно рекомендациям IFCC концентрация Hb A1c отображается программным обеспечением в ммоль/моль без десятичных знаков. Однако десятичные знаки учитываются при оценке образца (уровень 1 или уровень 2), при статистической обработке и в графиках Леви-Дженингса.

- Рекомендуется регулярно использовать меню программного обеспечения "Levey Jennings chart" ("График Леви Дженингса") для проверки отсутствия смещения результатов анализа контрольных материалов. При наличии смещения выполните калибровку системы согласно ранее описанной методике.

ВАЖНО: Для оптимального использования каждого контрольного материала Hb A1c необходимо использовать наклейку с соответствующим штрих-кодом для идентификации пробирки с контрольным материалом (закройте пробирку с контрольным материалом соответствующей крышкой перед ее использованием).

Хранение, стабильность и признаки непригодности

См. лист-вкладыш внутри упаковки набора универсальных контрольных материалов Hb A1c.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Наборы контрольных материалов MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS получены из пула образцов человеческой донорской крови. Пробанды (доноры) и материалы проверены методами анализа, одобренными FDA и европейскими регулирующими организациями:

Кровь проверена на отсутствие поверхностных антигенов к вирусу гепатита В.

Кровь проверена на отсутствие антител к вирусу гепатита С.

Кровь проверена на отсутствие ВИЧ-антител типа 1 и 2.

Несмотря на предпринятые меры обеспечения безопасности, с образцами контролей необходимо обращаться как с потенциально опасными биологическими материалами.

Контрольные материалы не требуют подтверждения биологической совместимости, так как используются для диагностики *in vitro* (без контакта с пациентом).

3. ДИСТИЛЛИРОВАННАЯ ИЛИ ДЕИОНИЗИРОВАННАЯ ВОДА

Применение

Для промывки капилляров в автоматической системе капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3, SEBIA.

Рекомендуется использовать фильтрованную дистиллированную или деионизированную воду (пропущенную через фильтр с размером пор $\leq 0,45$ мкм), имеющую электропроводность ниже 3 мкСм/см, что соответствует удельному сопротивлению выше 0,33 Мом $\times$ см. Для предотвращения размножения микроорганизмов меняйте воду каждый день.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: Перед заполнением контейнера для воды рекомендуется промыть его большим количеством дистиллированной или деионизированной воды.

4. РАСТВОР КАПИКЛИН (CAPICLEAN) (ПУ № ФСЗ 2009/05453 от 25.11.2009)

Состав

Флакон с концентрированным раствором CAPICLEAN содержит: протеолитические ферменты, поверхностно-активные вещества и добавки в неопасных для использования концентрациях, необходимые для оптимального проведения анализа.

Применение

Для очистки пробоотборника в автоматической системе капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3 компании SEBIA при проведении цикла очистки CAPICLEAN.

ВАЖНО:

- Если в течение недели анализируется менее 500 образцов, то запускайте цикл очистки раствором CAPICLEAN не реже одного раза в неделю.
- Если в течение дня анализируется менее 500 образцов, но в течение недели анализируется более 500 образцов, то запускайте цикл очистки раствором CAPICLEAN после каждых 500 анализов.
- Если в течение дня анализируется более 500 образцов, то запускайте цикл очистки раствором CAPICLEAN один раз в день.

См. инструкцию к CAPICLEAN и руководство пользователя к системе CAPILLARYS 3, SEBIA.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните раствор CAPICLEAN в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C). Раствор стабилен до даты, указанной на этикетке флакона. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Во флаконе с раствором CAPICLEAN может наблюдаться образование осадка или взвеси, что не влияет на его свойства. Не растворяйте этот осадок. Рекомендуется отбирать только надосадочную жидкость.

5. РАСТВОР ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ (для очистки пробоотборника)

Приготовление

Приготовьте раствор гипохлорита натрия (от 2 до 3 % активного хлора) путем разведения 250 мл концентрированного 9,6 % раствора до 1 литра холодной дистиллированной или деионизированной водой.

Применение

Для очистки пробоотборника в системе CAPILLARYS 3, SEBIA (еженедельное обслуживание для удаления адсорбированных белков с пробоотборника).

См. руководство пользователя к системе CAPILLARYS 3, SEBIA.

Хранение, стабильность и признаки непригодности

Храните рабочий раствор при комнатной температуре (от 15 до 30 °C) в закрытой емкости. Раствор годен для использования в течение 3 месяцев. Избегайте хранения рядом с источниками огня, кислотами и аммиаком.

6. ПРОМЫВОЧНЫЙ РАСТВОР (ПУ № ФСЗ 2009/05453 от 25.11.2009)

Приготовление

Флакон с исходным промывающим раствором компании SEBIA следует развести дистиллированной или деионизированной водой до объема 750 мл.

После разведения промывочный раствор должен быть щелочным с pH ≈ 12.

Применение

Для промывки капилляров после электрофоретического разделения.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

- При замене флакона с промывочным раствором всегда меняйте фильтр. Перед работой с фильтром и его установкой надевайте чистые перчатки.
- Перед размещением флакона с промывочным раствором рекомендуется промыть соединитель и трубки большим количеством дистиллированной или деионизированной воды во избежание образования осадка солей.
- При необходимости привинтите фильтр к соединителю, расположенному на конце трубки, погруженной во флакон с промывочным раствором.

Хранение, срок годности и признаки порчи

Храните исходный и рабочий растворы в закрытых контейнерах при комнатной температуре (15 – 30 °C) или в холодильнике (2 – 8 °C).

Исходный промывочный раствор можно хранить до истечения срока годности, указанного на упаковке набора или на этикетках флаконов с промывочным раствором. Рабочий промывочный раствор годен к использованию в течение 3 месяцев.

После разведения и немедленной установки флакона в прибор раствор годен в течение 3 месяцев (если рабочий промывочный раствор хранился вне прибора перед использованием, в таком случае этот срок «3 месяца хранения» должен включать время хранения раствора вне прибора).

Не используйте рабочий промывочный раствор, если изменился его внешний вид, например, если наблюдается помутнение раствора вследствие бактериального загрязнения.

7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Приготовление

Приготовьте раствор 0,15 моль/л (0,9 г/дл) NaCl в дистиллированной или деионизированной воде.

Применение

Для получения информации о промывке эритроцитов см. параграф «Приготовление образцов. Особые случаи».

Хранение, срок годности и признаки разложения

Храните физиологический раствор при комнатной температуре (от 15 до 30 °C) или в холодильнике (от 2 до 8 °C).

Не используйте раствор, после приготовления которого прошло более 3 месяцев, или раствор с изменившимся внешним видом, например, в случае помутнения из-за бактериального загрязнения. В случае необходимости более длительного хранения добавьте азид натрия в концентрации 0,1 г/дл.

ПРИМЕЧАНИЯ:

Исследования, проведенные при валидации реагентов, показали, что при использовании подходящего оборудования для дозирования объема воды для разведения концентрированных растворов отклонение от конечного объема в $\pm 5\%$ не искажает результаты анализа. В применяемой для восстановления растворов дистиллированной или деионизированной воде не должно быть бактерий и плесневых грибов (воспользуйтесь фильтром с размером пор $\leq 0,45$ мкм), ее электропроводность должна быть ниже 3 мкСм/см, что соответствует удельному сопротивлению выше 0,33 Мом x см.

НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

1. Система автоматического капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3, в вариантах исполнения:

А CAPILLARYS 3 OCTA, кат № 1245;

Б CAPILLARYS 3 TERA, кат № 1246;

соединенная с компьютером, на котором установлено программное обеспечение

Phoresis для обработки данных.

2. Штативы для образцов, поставляемые вместе с поставляемые вместе с системой автоматического капиллярного электрофореза CAPILLARYS 3, а именно

- Штатив для образцов CAPILLARYS 3 & MC.

- Штатив №0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC

- Штатив выключения CAPILLARYS 3 & MC SHUTDOWN.

3. Штатив переключения CAPILLARYS 3 & MC для методики Hb A1c компании SEBIA, для автоматического изменения методики на методику HbA1c на системе CAPILLARYS 3.

4. Штативы для образцов капиллярной крови CAPILLARYS 3 & MC компании SEBIA, для анализа образцов крови объемом от 20 до 100 мкл на системы CAPILLARYS 3.

5 Штативы для образцов с малым объемом CAPILLARYS 3 & MC компании SEBIA, для анализа образцов, имеющих объем от 100 до 400 мкл, на системы CAPILLARYS 3.

6 Контейнер для воды (Water)

7 Контейнер для промывочного раствора (Wash)

8 Контейнер для отходов внутренних

9 Сегмент для разведения CAPI компании SEBIA. Для подготовки биологических образцов к анализу на автоматической системе. Один сегмент для разведения предназначен для анализа 8 образцов в системе CAPILLARYS 3 OCTA и анализа 12 образцов в системах CAPILLARYS 3 TERA.

ВНИМАНИЕ: Сегменты для разведения, содержащие биологические образцы, требуют после их использования соблюдения правил работы с потенциально опасными биологическими отходами. По завершении анализа сегменты для разведения необходимо утилизировать вместе с биологическими отходами, и их повторное использование **ЗАПРЕЩЕНО**.

Хранение: Перед использованием храните сегменты для разведения в оригинальных упаковках в чистом сухом месте при температуре от 2 до 30 °C.

10 **КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СЕГМЕНТОВ ДЛЯ РАЗВЕДЕНИЯ CAPI 3** компании SEBIA: Контейнеры, предназначены для автоматического сбора использованных сегментов для разведения в системах CAPILLARYS 3 OCTA и CAPILLARYS 3 TERA. Для помещения в место, предназначенное для этой цели.

ВНИМАНИЕ: Соблюдайте правила работы с биологическим материалом при обращении с контейнерами, в которых находятся использованные сегменты для разведения с биологическими образцами.

11 Пробирки для образцов с K2EDTA или K3EDTA в качестве антикоагулянта, диаметром 11 – 13 мм с соответствующими крышками (максимально допустимая длина пробирки с крышкой: 91 мм, максимально допустимый диаметр крышки: 17 мм). Примеры пробирок, проверенные в работе с прибором:

- Пробирки вакуумные Vacutainer, BD (№ PY: P3H 2013/1139 от 14.05.2015):

- длина пробирки: 75 мм; длина пробирки с крышкой: 81 мм;

- диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 16,5 мм;

- Пробирки вакуумные Venosafe, Terumo 5 мл (№ PY: ФСЗ 2009/03973 от 18.03.2009):

- длина пробирки: 75 мм; длина пробирки с крышкой: 80 мм;

- диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 15 мм;

- Пробирки вакуумные Vacuette 1, 2, 3 или 4 мл, Greiner Bio-one (№ PY: ФСЗ 2011/09314 от 09.03.2011):

- длина пробирки: 75 мм; длина пробирки с крышкой: 82 мм;

- диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 17 мм;

- Пробирки *S-Monovette, Sarstedt* емкостью 2,6, 2,7 или 3,4 мл (№ РУ 2009/04702 от 13.09.19):

- максимальная длина пробирки: 75 мм; максимально допустимая длина пробирки с пробкой: 91 мм;

- диаметр пробирки: 13 мм; диаметр пробирки с крышкой: 16 мм,

- Пробирки *Primavette, Kabe Labortechnik* емкостью 2,6 мл (№ РУ: ФСЗ 2010/08230 от 13.11.2010):

- длина пробирки: 66 мм; длина пробирки с крышкой: 80 мм;

- - диаметр пробирки: 11,5 мм; диаметр пробирки с крышкой: 14 мм; Пробирки *S-Monovette, Sarstedt* емкостью 2,7 мл (№ РУ 2009/04702 от 13.09.19):

- длина пробирки: 66 мм; длина пробирки с крышкой: 82 мм;

- диаметр пробирки: 11 мм; диаметр пробирки с крышкой: 13 мм.

12. Пробирка с крышкой для контролей компании SEBIA: пробирки с коническим дном и крышками к ним, для анализа калибровочных образцов, контрольных образцов крови и отдельных образцов с низким объемом (см. параграф «Подготовка образцов. Особые случаи: анализ образцов малого объема») с помощью системы CAPILLARYS 3.

РАБОТА С ОБРАЗЦАМИ ДЛЯ АНАЛИЗА

Сбор и хранение образцов

Для анализа рекомендуется использовать свежие образцы цельной венозной крови, собранные в пробирки, содержащие K₂EDTA или K₃EDTA в качестве антикоагулянта. Кровь должна быть получена с соблюдением правил, принятых в клинической лабораторной практике.

Образцы могут храниться до 7 дней при температуре 2 - 8 °C или не более 72 часов при комнатной температуре (от 15 до 30 °C).

Для более длительного хранения образцы должны быть заморожены при температуре - 70 / - 80 °C в течение 8 часов с момента взятия без необходимости предварительной обработки.

Замороженные образцы крови стабильны при температуре - 70 / - 80 °C не более 3 месяцев.

ВАЖНО: Оптимально хранение образцов крови при температуре - 70 / - 80 °C. Не храните их при - 20 °C.

При хранении образцов может происходить деградация гемоглобина, что может приводить к искажению результатов анализа в виде артефактов на электрофореграмме. При анализе подобных образцов может наблюдаться дополнительная фракция, мигрирующая, в частности:

- ближе к катоду, чем Hb A₂, и/или,
- ближе к катоду, чем Hb A₀ (между Hb A₀ и Hb A₂), и/или,
- ближе к аноду, чем Hb A₀ (в зоне миграции "другие Hb A"). В этих случаях значение Hb A_{1c} не будет искажено.

Подготовка образцов

- Используйте образцы цельной венозной крови.
- Убедитесь в том, что в каждой пробирке содержится не менее 800 мкл крови, а сами пробирки надежно закрыты крышками.
- Тщательно перемешайте вручную или с помощью вихревой мешалки (вортекса) в течение 5 секунд образцы крови, хранившиеся при температуре от 2

до 8 °C в течение недели или при температуре - 70 / - 80 °C в течение более длительного времени

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Пробирки должны быть закрыты соответствующими крышками, предназначенными для использования в методике CAP1 3 Hb Alc в системе CAPILLARYS 3 (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ").

Особые случаи:

Анализ образцов малого объема

В следующей таблице приведены пробирки и штативы для образцов, подлежащие использованию в соответствии с минимальным объемом анализируемого образца.

	стандартная пробирка	стандартная пробирка (за исключением пробирок Sarstedt S- Monovette)	пробирки с крышками для контролей(конические пробирки)	
	штативы для образцов CAPILLARYS 3 & MC	штативы для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES	штативы для образцов CAPILLARYS 3 & MC	штативы для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES
Минимальный объем образца, необходимый для анализа CAP1 3 Hb Alc	800 мкл	300 мкл (1)	400 мкл (2)	100 мкл (3)
Манипуляции	Никаких манипуляций --> полная прослеживаемость	Никаких манипуляций --> полная прослеживаемость	Внести не менее 400 мкл образца в коническую пробирку	Внести не менее 100 мкл образца в коническую пробирку

(1) Анализ образцов объемом от 300 до 800 мкл (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ пробирок Sarstedt S- Monovette):

- Поместите пробирки с крышками, содержащие образцы цельной крови для анализа (не менее 300 мкл), на штатив для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC.
- Вдвиньте штатив в прибор CAPILLARYS 3.

ВНИМАНИЕ: Не помещайте пробирки для сбора образцов Sarstedt S-Monovette на штатив CAPILLARYS 3 LOW VOLUMES (существенный риск повреждения системы и пробирок). При использовании этого вида пробирок для образцов объемом ниже 800 мкл соблюдайте процедуру, которая соответствует объему анализируемого образца.

(2) Анализ образцов объемом от 400 до 800 мкл:

- Встряхивайте подлежащий анализу образец цельной венозной крови в течение 5 секунд.
- Добавьте в коническую пробирку для контролей образец цельной венозной крови (не менее 400 мкл) и закройте пробирку крышкой.
- Идентифицируйте пробирку по соответствующей наклейке со штрих-кодом образца.
- Поместите пробирку на штатив для образцов CAPILLARYS 3 & MC.
- В начале серии анализов вдвиньте штатив для образцов в систему CAPILLARYS 3.

ПРИМЕЧАНИЕ: Рекомендуется разместить образцы объемом от 400 до 800 мкл на общем штативе для образцов и провести их анализ в начале серии. Перед тем, как поместить штатив с образцами в конических пробирках в систему, хорошенько перемешайте образцы. При отсутствии этикетки со штрих-кодом на конической пробирке образец невозможно идентифицировать.

(3) Анализ образцов объемом от 100 до 300 мкл:

- Встряхивайте подлежащий анализу образец цельной венозной крови в течение 5 секунд.
- Добавьте в коническую пробирку для контрольных материалов образец цельной крови (не менее 100 мкл) и закройте пробирку крышкой.
- Идентифицируйте пробирку по соответствующей наклейке со штрих-кодом образца.
- Поместите пробирку на штатив для образцов малого объема CAPILLARYS 3 & MC.
- В начале серии анализов вдвиньте штатив для образцов малого объема в систему CAPILLARYS 3.

ПРИМЕЧАНИЕ: Рекомендуется разместить образцы объемом от 100 до 300 мкл на общем штативе для образцов и провести их анализ в начале серии. Перед тем, как поместить штатив CAPILLARYS 3 & MC LOW VOLUMES с анализируемыми образцами в конических пробирках в систему, хорошенько перемешайте образцы. При отсутствии этикетки со штрих-кодом на конической пробирке образец невозможно идентифицировать.

(4) Анализ эритроцитов:

Приготовьте эритроциты по следующей методике:

- центрифугируйте цельную кровь для получения слоя эритроцитов;
- удалите плазму и измерьте объем удаленной плазмы;
- промойте эритроциты 10 объемами физиологического раствора 3 раза (центрифугируйте после каждой стадии промывки);
- отделите избыток физиологического раствора над слоем эритроцитов;
- внесите эритроциты в коническую пробирку для контрольного образца;
- смешайте эритроциты с объемом физиологического раствора, равным объему удаленной плазмы (минимальный конечный объем образца = 1 мл);
- закройте пробирку крышкой;
- встряхивайте в течение 5 с.;
- проведите анализ данного образца по стандартной методике анализа.

ПРИМЕЧАНИЕ: идентифицируйте пробирку с крышкой для контролей. При отсутствии наклейки со штрих-кодом на конической пробирке образец невозможно идентифицировать.

Не используйте образцы

- Не используйте коагулированные образцы крови.
- Не используйте старые, неправильно хранившиеся образцы; автоматическое гемолизирование образцов может быть неполным при наличии в образцах вязких

агрегатов эритроцитов, что повлияет на отбор образцов пробоотборником. Продукты распада гемоглобина могут повлиять на электрофоретический профиль: дополнительные фракции могут мигрировать ближе к катоду, чем Hb A2 и/или ближе к катоду, чем Hb A0 (между Hb A0 и Hb A2) и/или ближе к аноду, чем Hb A0 (в зону миграции «другие Hb A»).

- Не проводите напрямую анализ пробирок, содержащих менее 800 мкл крови.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

CAPILLARYS 3 – система, определяющая полный гемоглобиновый профиль для количественного анализа фракции Hb A1c. Разделенные в кварцевых капиллярах гемоглобины детектируются прямым методом по поглощению на длине волны 415 нм.

ПРИМЕЧАНИЕ: в данной инструкции название «CAPILLARYS 3» используется применительно к системам CAPILLARYS 3 OCTA, CAPILLARYS 3 TERA компании SEBIA.

Методика анализа CAPI 3 Hb A1c, выполняемая на приборе CAPILLARYS 3, сертифицирована Национальной Программой Стандартизации Гликогемоглобина (NGSP).

CAPILLARYS 3 – это система для анализа гемоглобина в параллельных капиллярах. При количественном анализе гемоглобина для прогона образцов используются 8 или 12 капилляров.

Последовательность автоматических этапов следующая:

- Идентификация штативов для образцов при помощи RFID (радиочастотной метки),
- Считывание штрих-кодов с пробирок с образцами (до 8-ми пробирок),
- Перемешивание образцов крови перед анализом,
- Гемолиз и разведение образцов в сегментах для разведения,
- Промывка капилляров,
- Инъекция гемолизированных образцов,
- Разделение гемоглобинов и их прямая детекция в капиллярах.

Ручные этапы методики включают:

- Размещение пробирок с образцами (закрытых крышками) в штативах для образцов,
- Загрузка штативов в систему CAPILLARYS 3,
- Извлечение штативов для образцов из системы и пробирок с образцами из штативов после проведения анализа,
- Удаление контейнера с использованными сегментами для разведения.

ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ К СИСТЕМЕ CAPILLARYS 3.

1. ПОДГОТОВКА ПРИБОРА CAPILLARYS К АНАЛИЗУ

1. Включите систему CAPILLARYS 3 и компьютер.
2. Дождитесь окончания инициализации системы.
3. Запустите программу PHORESIS для обработки данных, установленную на компьютере.
4. Набор реагентов для количественного определения гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики in vitro (CAPI 3 Hb A1c) предназначен для запуска совместно с программой анализа "Hb A1c" на системе CAPILLARYS 3. Для выбора программы анализа "Hb A1c" и установки флаконов с буфером и гемолизующим раствором в систему обратитесь к руководству пользователя к системе CAPILLARYS 3. При необходимости поместите флакон с восстановленным промывочным раствором в систему.

5. Штатив содержит 8 позиций для пробирок. Поместите до 8-ми закрытых пробирок с цельной кровью в штатив, при этом штрих-коды пробирок должны быть видны в прорезях штатива.

6. Возьмите упаковку с сегментами для разведения, держа ее за ручку, и поместите ее в устройство автоподачи сегментов для разведения системы CAPILLARYS 3. После этого удалите крепление (при отсутствии сегментов для разведения появится сообщение на экране).

7. Поместите новый контейнер для использованных сегментов для разведения в систему CAPILLARYS 3 в отведенное для него место.

8. Поместите штатив с пробирками в систему CAPILLARYS 3 через отсек загрузки, расположенный с правой стороны системы. В систему можно одновременно загрузить до 15 штативов.

ПРИМЕЧАНИЯ:

- При анализе контрольного материала крови рекомендуется использовать специальные пробирки с крышками для контролей и штатив № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC или обычный штатив для образцов.

- Не анализируйте образцы крови в штативе № 0 для калибраторов / контролей CAPILLARYS 3 & MC; результаты анализа будут недостоверными.

9. Извлеките штативы с проанализированными материалами из левой части системы.

10. При необходимости аккуратно извлеките контейнер с использованными сегментами для разведения и утилизируйте его.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Аккуратно обращайтесь с контейнерами, содержащими использованные сегменты для разведения с биологическим материалом.

РАЗВЕДЕНИЕ – МИГРАЦИЯ – ОПИСАНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ ЭТАПОВ

1. Идентификация штативов для образцов по RFID.

2. Считывание штрих-кодов с пробирок с образцами.

3. Перемешивание содержимого пробирок.

4. Разведение образцов гемолизирующим раствором. После каждого забора пробы происходит промывка пробоотборника.

5. Промывка капилляров.

6. Инъекция разведенных образцов в капилляры.

7. Миграция в течение 7 минут при постоянном напряжении и температуре, контролируемой элементом Пельтье.

8. Детекция гемоглобинов прямым способом на длине волны 415 нм. Полученная электрофореграмма передается с системы на компьютер, на котором установлено программное обеспечение для обработки данных.

II. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

В конце каждого анализа данные передаются с системы на компьютер в программное обеспечение для обработки данных, и на экране компьютера отображаются полученные электрофореграммы. Количественное определение фракции Hb A1c проводится автоматически. Концентрации Hb A1c стандартизируются и отображаются в процентах (с одним десятичным знаком) и в ммоль/моль (без десятичных знаков) в соответствии с рекомендациями IFCC (Ragnar Hanas *et al*, 2010).

ПРИМЕЧАНИЕ: Поскольку оценка материала (нормальный или патологический, т.е. с повышенным Hb A1c) происходит на основании фактической концентрации Hb A1c в ммоль/моль (которая рассчитывается программным обеспечением с округлением до целого числа), то возможны несоответствия при определении уровней Hb A1c,

близких к пороговым значениям.

Идентификация образцов с нормальным и повышенным содержанием Hb A1c выполняется автоматически, при этом в окне просмотра электрофореграмм профили образцов с нормальным значением Hb A1c отображаются бирюзовым цветом, а образцов с повышенным содержанием Hb A1c - оранжевым:

- Нормальные образцы крови с «нормальной» концентрацией Hb A1c ≤ 42 ммоль/моль (6,0 %) окрашиваются бирюзовым цветом;
- Образцы крови с повышенной концентрацией Hb A1c > 42 ммоль/моль (6,0 %) окрашиваются оранжевым цветом.

Электрофореграммы образцов с отклонениями (например, с дополнительными фракциями или отсутствующими нормальными фракциями Hb A1c, другие Hb A, Hb A0 и Hb A2) окрашиваются малиновым цветом с пометками "Atypical profile" и "Hb A1c(*)".

Электрофореграммы автоматически центрируются относительно фракции Hb A0 для облегчения их интерпретации.

В таблице ниже представлены выводимые предупреждения и сообщения, а также алгоритм действий при их появлении:

Если концентрация Hb A2 в образце превышает 3,0 %, то около названия фракции отображается восклицательный знак ("Hb A2 !"). В этом случае можно предположить наличие бета-талассемии, которая может оказывать влияние на образование Hb A1c (патофизиологическая интерференция). Тем не менее, полученная концентрация Hb A1c позволяет оценить динамику состояния пациента.

III. ЗАВЕРШЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

По завершении каждой серии исследований пользователь должен запустить процедуру выключения (Shutdown) системы CAPILLARYS 3, что необходимо для сохранения капилляров в работоспособном состоянии.

Предупреждение Анализируемый образец	▲ (красный) Значение Hb A1c отличается от установленного (специфично для калибраторов)	▲ (желтый) Не обнаружены фракции Hb A0 и / или Hb A1c	▲ (малиновый) Недостаточная оптическая плотность фракции Hb A0	▲ "Atypical profile" (присутствие дополнительно фракции или отсутствие нормальной фракции)	▲ (оранжевый) Значение Hb A1c выходит за границы установленного диапазона для контрольного материала (специфично для контрольных материалов)
	Калибраторы, проидентифицированные наклейками со штрих-кодом Сообщение "analysis of the calibrator not in conformity": проанализируйте контрольный материал в штативе № 0 или повторите калибровку (капилляры, на которых калибровка прошла неудачно деактивируются, и значения Hb A1c в образцах крови и контрольных материалах, проанализированных в указанных капиллярах, в этом случае				/

	не отображаются).				
Контрольные образцы, проидентифицированные наклейками со штрих-кодом	/	Значения Hb A1c не отображаются	/	/	В режиме Quality Control (Контроль качества): "+" или "-" указывает на результат сравнения уровня Hb A1c с введенными оператором значениями.
	/	Сообщение "analysis of the control not in conformity": 1. повторить анализ на штативе № 0 того же контрольного материала, 2. повторите анализ другого контрольного материала, 3. если ошибка повторяется, то обратитесь в службу технической поддержки компании SEBIA.			При появлении сообщения "analysis of the control not in conformity" в режиме Quality Control (Контроль качества) необходимо повторить калибровку.
Образцы крови пациентов	Значения Hb A1c не отображаются (при наличии "плеча" у пика Hb A1c и/или Hb A0)	Подозрение на наличие аномальных форм Hb или сбоя при позиционировании электрофореграммы, повторите анализ для подтверждения	Сообщение: "too low OD" (< 0.06) при анализе нормального образца крови, повторите анализ. Если результат подтвердится, концентрацию Hb A1c можно привести в качестве результата анализа.	"atypical profile" и "Hb A1c (*)": подозрение на присутствие аномальной формы Hb.	/

IV. НАПОЛНЕНИЕ КОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ РЕАГЕНТОВ И УДАЛЕНИЕ ОТРАБОТАННЫХ РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Система CAPILLARYS 3 имеет систему автоматического контроля уровня реагентов (при помощи RFID) и отработанных расходных материалов (сегментов для разведения).

ВАЖНО: Необходимо соблюдать предписанные положения флаконов с промывочным раствором и водой, а также контейнера для отходов. На экране системы CAPILLARYS 3 в меню "Main compartment" для управления реагентами появится информация, при необходимости выполнить одно из следующих действий:

- Установить новый флакон с буфером и/или,
- Установить новый флакон с гемолизирующим раствором и/или,
- Наполнить флакон рабочим промывочным раствором и/или,
- Наполнить флакон свежей отфильтрованной дистиллированной или деионизированной водой для промывки капилляров и/или,
- Опустошить контейнер для отходов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Не используйте бытовую дистиллированную или

деионизированную воду, такую как, например, воду для утюгов (риск необратимого повреждения капилляров). Используйте, например, воду для инъекций.

ВАЖНО: Перед наполнением флакона для воды рекомендуется промыть его достаточным количеством дистиллированной или деионизированной воды.

ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЕ РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ К СИСТЕМЕ CAPILLARYS 3.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

См. "НЕОБХОДИМЫЕ РЕАГЕНТЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА", раздел "Набор универсальных контрольных материалов для оценки гликированного гемоглобина Hb A1c методом капиллярного электрофореза для диагностики *in vitro* (MULTI-SYSTEM Hb A1c CAPILLARY CONTROLS)".

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Если результаты анализа контрольных материалов выходят за пределы заданного диапазона, то образцы, проанализированные с момента последней удачной постановки контрольного материала, должны быть проанализированы вновь.

ВАЖНО: Для оптимального использования универсальных контрольных материалов в системе CAPILLARYS 3 необходимо использовать специальные пробирки с крышками для контролей (см. раздел "НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ") и наклейки со штрих-кодами для идентификации пробирок с контрольными материалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения

Относительная концентрация (процентная) отдельных зон гемоглобина и, прежде всего, калиброванная концентрация Hb A1c определяется путем прямого измерения поглощения в капиллярах при длине волны 415 нм.

Пороговое значение концентрации Hb A1c для диагностики сахарного диабета:

Пороговые значения концентрации Hb A1c для диагностики сахарного диабета приведены в действующих местных руководствах.

Ожидаемый диапазон значений гемоглобина A1c установлен по данным Американской диабетической ассоциации (Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care 2017, 40 (Suppl. 1)).

Категория	Диапазон Hb A1c (МФКХЛМ)	Диапазон Hb A1c
Норма	< 39 ммоль/моль	< 5,7 %
Преддиабет (повышенный риск развития)	39 ммоль/моль – 47 ммоль/моль	5,7 % – 6,4 %
Диабет	≥ 48 ммоль/моль	≥ 6,5 %

Критерии диагностики сахарного диабета, принятые Американской диабетической ассоциацией (АДА) в клинической практике:

Ожидаемый диапазон значений Hb A1c у взрослых, которым не поставлен диагноз «сахарный диабет» составляет 20 – 42 ммоль/моль, или 4,0 – 6,0 %. Тем не менее каждая лаборатория должна проверять (или устанавливать) диапазон нормальных значений и целевой уровень содержания Hb A1c в своей стране с учетом пола, возраста, этнической принадлежности и индивидуальных особенностей пациентов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Полученное при анализе значение Hb A1c в образце, содержащем вариант гемоглобина, нельзя сравнивать с нормальным значением гемоглобина Hb A1c при постановке диагноза. Согласно рекомендациям IFCC и NGSP это нормальное значение было установлено для лиц без гемоглобинопатий. Для атипичных образцов (с вариантами гемоглобина) нормальное значение для Hb A1c не отображается программным обеспечением, но полученное значение Hb A1c

позволяет оценить динамику состояния пациента при последующих обследованиях.

Интерпретация

См. раздел **ELECTROPHORETIC PATTERNS**.

Интерферирующие факторы

ПРИМЕЧАНИЕ: Основные искажающие факторы, влияющие на результаты количественного определения Hb A_{1c}, оценивались в исследовании, проведенном в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI – США) EP7-A2

«Проверка искажающих факторов в клинической химии: утвержденное руководство – издание второе».

Результаты приведены ниже:

- Не было выявлено существенного интерферирующего воздействия на методику анализа CAP1 3 Hb A_{1c} высоких концентраций следующих факторов:

Интерферирующее вещество	Концентрация	Спецификация
Билирубин	70 мг/дл (1197 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
D-глюкоза	1000 мг/дл (55 мМ)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Общий белок	149,5 г/л	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Триглицериды	3,58 г/дл (40,9 мМ)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Мочевина	265 мг/дл (44,2 мМ)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Ревматоидный фактор	1294 МЕ/мл	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Ацетилсалициловая кислота	1000 мг/дл (55,56 мМ)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Ацетилцистеин	200 мг/дл (12,3 мМ)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Аскорбиновая кислота	300 мг/дл (17045 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Глибенкламид	3 мг/дл	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Ампициллин-Na	1000 мг/дл (28653 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Парацетамол	200 мг/л (1325 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Цефокситин	2500 мг/дл (58548 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Доксициклин	50 мг/дл (1123,6 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Леводопа	40 мг/дл	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Метформин	5 мг/дл	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Метилдопа	40 мг/дл (1896 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Метронидазол	200 мг/дл (11696 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Гепарин	5000 ед/л	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Ибупрофен	500 мг/л (2427 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Фенилбутазон	400 мг/л	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Циклоспорин	5 мг/л	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Рифампицин	70 мг/л (85,1 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Теofilлин	100 мг/л (556 мкм)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
HbA _{1a+b}	0,20 мг/мл	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Гликированный альбумин	2,2 мг/мл	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Карбамилированный гемоглобин	7,2 % (8,1 мг/мл)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Лабильный Уровень HbA _{1c}	20,8 % (20,0 мг/мл)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Ацетилированный гемоглобин	3,6 % (4,2 мг/мл)	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Hb S	40.8 %	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Hb C	37.6 %	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Hb D	41.3 %	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Hb E	26.8 %	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Гемоглобин Hb F	23 %	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %
Гемоглобин Hb A ₂	7.8 %	Среднее относительное отклонение ≤ 7.0 %

Производные гемоглобина и перекрестные реактанты:

- Влияние на методику CAP1 3 Hb A1c не обнаружено ввиду присутствия карбамелированного гемоглобина ($\leq 8,1$ мг/мл или 7,2 %), Hb A1a+b ($\leq 0,20$ мг/мл) и неустойчивого Hb A1c ($\leq 20,0$ мг/мл или 20,8 %).
- Ацетилированный гемоглобин способен мигрировать в зоне миграции минорных фракций гемоглобина; в условиях наличия ацетилированного гемоглобина ($\leq 4,2$ мг/мл или 3,6 %) влияние на количественную оценку фракции Hb A1c не наблюдалось.
- Влияние на методику CAP1 3 Hb A1c не обнаружено ввиду присутствия гликированного альбумина ($\leq 2,2$ мг/мл).

Анализы с вариантными формами гемоглобина:

- Уровни Hb F вплоть до 23 % в образцах крови не влияют на количественное определение фракции Hb A1c; если уровень Hb F выше 23 %, программа выдает результат, а также следующее предупреждение: «Нетипичный профиль – возможны помехи при количественном определении, если уровень Hb F или вариантных форм гемоглобина > 23 %».
 - Концентрация Hb A2 до 7,8 % в образце крови не влияет на количественную оценку фракции Hb A1c.
 - Влияние на количественную оценку фракции Hb A1c не наблюдалось в условиях присутствия основных фракций аномальных гемоглобинов Hb S ($\leq 40,8$ %), Hb C ($\leq 37,6$ %), Hb D ($\leq 41,3$ %) и Hb E ($\leq 26,8$ %). Однако в связи с многообразием типов гемоглобина, присутствие другого типа гемоглобина может наблюдаться в зоне миграции Hb A1c; в случае «плеча» пика для Hb A1c программа обработки не выдаст результат (как и в случае присутствия гемоглобина Барта (Hb Bart's)).
 - Гликированные формы часто встречающихся вариантов гемоглобина (например, Hb S, Hb C, Hb D или Hb E) мигрируют вместе с фракцией Hb A0 или минорной Hb A1 (фракция "другие Hb A"), не влияя на результаты анализа Hb A1c.
 - Некоторые варианты гемоглобинов могут проявляться в виде "плеча" пика фракции Hb A0 и могут не распознаваться программным обеспечением. Только визуальная оценка электрофореграммы позволяет выявить это "плечо". Для подтверждения присутствия аномальной формы гемоглобина необходимо выполнить дополнительные исследования.
 - Некоторые варианты гемоглобинов, мигрирующие рядом с Hb A0 или вместе с Hb A0, могут давать дополнительную гликированную фракцию ("X1c"), мигрирующую отдельно от Hb A1c. В этом случае электрофоретический профиль будет помечен как "Атипичный профиль" ("Atypical profile"). Не выдавайте результат анализа Hb A1c такого образца.
 - При анализе образцов, не содержащих Hb A (например, гомозиготных пациентов или пациентов с гетерозиготными вариантами S/S или S/C), Hb F может быть ошибочно принят за Hb A0 в связи с похожим расположением их зон миграции. Однако программное обеспечение не выдаст результатов анализа по той причине, что Hb A1c в таких образцах отсутствует.
 - Некоторые вариантные гемоглобины (например, J Baltimore) могут мигрировать достаточно близко к фракции Hb A1c, приводя к искажению результатов количественного определения (заниженные результаты в связи с недостаточным возвратом к базовой линии).
- В случае его регистрации такой результат, помеченный как «Нетипичный профиль», подлежит проверке оператором.
- У пациентов с острой кровопотерей на электрофореграмме отображается

ложнозаниженный уровень Hb A_{1c} из-за большого содержания молодых эритроцитов.

- Аномальный срок жизни эритроцитов, наблюдаемый при гемолитической анемии, полицитемии или после спленэктомии, может влиять на значение Hb A_{1c}. Тем не менее, значение гликированного гемоглобина позволяет оценить динамику состояния таких пациентов при последующих обследованиях.
- Для некоторых пациентов, скорость миграции образца может быть повышенной, что может привести к смещению профиля и сделать распознавание зон невозможным (это может наблюдаться в некоторых случаях взятия образцов у пациентов, например, с гиперлейкоцитозом). В таком случае рекомендуется промыть эритроциты и провести повторный анализ образцов в соответствии со стандартной методикой (см. параграф «Приготовление образцов. Особые случаи»).

Ограничения

- См. раздел "ОБРАЗЦЫ ДЛЯ АНАЛИЗА".
- Анализируйте только образцы крови, собранные в пробирки, указанные в параграфе «НЕОБХОДИМЫЕ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ», или в пробирки аналогичных размеров, одобренные для использования в клинично-диагностических лабораториях. Для получения подробной информации обратитесь в службу технической поддержки.
- Не анализируйте образцы крови менее 800 мкл без предварительной подготовки.
- Не используйте старые, неправильно хранившиеся образцы; продукты распада гемоглобина могут повлиять на электрофоретический профиль после хранения образца в течение 7 дней. При анализе таких образцов могут обнаруживаться дополнительные фракции, мигрирующие ближе к катоду, чем Hb A₂ и/или ближе к катоду, чем Hb A₀ (между Hb A₀ и Hb A₂) и/или ближе к аноду, чем Hb A₀ (в зону миграции «другие Hb A»).
- После 10 дней хранения в образце могут образовываться вязкие агрегаты эритроцитов, которые следует удалить перед проведением анализа.
- В некоторых образцах крови пациентов с A/C гетерозиготным вариантом гемоглобина в присутствии Hb F значение Hb A₀ может быть определено с погрешностью.
- В силу ограничений разрешающей способности и чувствительности зонального электрофореза концентрация Hb A_{1c} может быть не определена в присутствии любых вариантов гемоглобина в образце крови.
- Набор CAP1 3 Hb A_{1c} не предназначен:
 - для использования «по месту лечения»;
 - для ежедневного мониторинга уровня глюкозы;
 - для использования вместо ежедневного самостоятельного контроля уровня глюкозы в моче и крови;
 - для использования вместо контроля уровня глюкозы у педиатрических пациентов, беременных женщин или у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа;
 - для анализа образцов, взятых у пациентов с уровнем общего гемоглобина ниже 2,9 г/дл или выше 30,5 г/дл или с любыми видами гемоглобинопатии, которые могут помешать определению;
 - для диагностики диабета во время беременности или для диагностики гестационного диабета. Hb A_{1c} отражает средний уровень глюкозы в крови за предыдущие 3 месяца (средняя продолжительность жизни эритроцитов), который, следовательно, может быть ложно низким во время беременности или любого другого состояния, связанного с ранним началом гипергликемии и (или) снижением выживаемости эритроцитов;
 - для диагностики диабета у пациентов со следующими состояниями:
 - любое состояние, изменяющее продолжительность жизни эритроцитов, включая недавнюю потерю крови, переливание крови, дефицит железа, гемолитическую анемию (в том числе наследственный сфероцитоз) или другие гемолитические

заболевания, гемоглобинопатии и талассемии, так как измененная скорость обновления эритроцитов влияет на взаимосвязь между средними значениями глюкозы в крови и значениями Hb A_{1c},

- злокачественные новообразования или тяжелые хронические заболевания печени и почек.

• В случаях быстро развивающегося сахарного диабета 1-го типа увеличение значений Hb A_{1c} может быть замедленно на фоне резкого увеличения уровня глюкозы. В указанных случаях сахарный диабет необходимо диагностировать на основе уровня глюкозы в плазме крови и (или) по характерным клиническим симптомам.

• Значительная отрицательная интерференция наблюдалась при концентрации фетального гемоглобина (Hb F) > 23 %. Показатели Hb A_{1c} являются недействительными для пациентов с высоким содержанием Hb F (> 23 %), в том числе для пациентов с известным наследственным персистированием фетального гемоглобина.

Решение проблем

При возникновении проблем при выполнении анализа в том случае, если были соблюдены все требования к процедуре анализа, подготовке и хранению материалов и образцов, указанные в инструкциях обратитесь к уполномоченному представителю производителя: ЗАО «ФИРМА ГАЛЕН», Россия, 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 8, стр. 1, этаж 4, офис 414, galen@galen.ru.

ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДА

	Показатель	Спецификация
1.	Коэффициент вариации:	
1.1.	Повторяемость, CV, %	CV ≤ 2,0 %
1.2.	Воспроизводимость, CV, %	CV ≤ 3,0 %
1.3.	Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными изделиями одной серии, %	Допустимый разброс ≤ 1%
2.	Тест на «открытие», %	+/- 10% от расчетного значения
3.	Линейность	В диапазоне концентрации общего гемоглобина от 2,9 г/дл до 30,5 г/дл результат определения не должен отличаться от приписанного значения более чем на +/-10%

Правильность

Исследование внутренней согласованности результатов, полученных по методике CAP1 3 Hb A_{1c} на системе CAPILLARYS 3, проводилось согласно рекомендациям Института клинических лабораторных стандартов (CLSI, США) EP09-A2 «Сравнение методов и оценка систематических погрешностей для образцов крови пациентов: утвержденное руководство — издание второе (промежуточная редакция)».

Результаты анализа концентраций (ммоль/моль) и процентного содержания (%) Hb A_{1c} получены с помощью рекомендованных Институтом CLSI статистических

инструментов.

Уровни Hb A1c определяли в 152 образцах крови, включая образцы с нормальными и повышенными концентрациями Hb A1c; обе эти оценки основаны на электрофоретическом разделении, полученном с помощью методики CAP1 3 Hb A1c на системе CAPILLARYS 3 и доступной на рынке методики высокоэффективной жидкостной хроматографии для количественного определения Hb A1c, отвечающей требованиям стандарта NGSP.

Измеренные значения концентраций и процентного содержания Hb A1c, полученные с помощью обеих методик, были проанализированы статистическим методом линейной регрессии. Результаты линейного регрессионного анализа представлены в таблице ниже ($y = \text{CAP1 3 Hb A1c}$); оценка чувствительности и специфичности методики CAP1 3 Hb A1c по сравнению со стандартной методикой была проведена с использованием рекомендуемого метода (Wendling, 1986):

Hb A1c	Коэффициент корреляции	Точка пересечения с осью Y	Наклон	Диапазон значений CAP1 3 Hb A1c	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Концентрация (ммоль/моль)	0,999	-1,122	1,012	20–157	91,8	100,0
Процентное содержание (%)	0,999	-0,142	1,014	3,9–16,5	94,8	100,0

Предельное фоновое значение (ПФЗ) – предел обнаружения (ПО)

Определение предельного фонового значения (ПФЗ) и предела обнаружения (ПО) методики CAP1 3 Hb A1c проводилось в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США) EP17-A «Протоколы определения предела обнаружения и предела количественного определения: утвержденное руководство».

Предельное фоновое значение (ПФЗ) и предел обнаружения (ПО) были определены в ходе исследования пяти образцов без Hb A1c и пяти образцов с низким содержанием Hb A1c, соответственно.

Результаты исследований следующие: ПФЗ = 0,1 %, ПО = 1,2 %.

Противопоказания к применению.

Не применимо к данному изделию для in vitro диагностики

Возможные побочные действия.

Не применимо к данному изделию для in vitro диагностики

Условия транспортировки и использования:

Изделие может транспортироваться всеми видами крытого транспорта в соответствии с правилами перевозки грузов, действующих на данном виде транспорта при обеспечении температуры транспортирования от 2 до 8 °C в защищенном от света месте, при нормальном давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.), а также относительной влажности до 80%. При транспортировке набор может храниться без охлаждения (при температуре от 15 до 30 °C) до 15 дней без ухудшения его аналитических характеристик.

Условия использования:

- температура: 15-30 °C
- давление 101,3 кПа (760 мм рт. ст.)
- относительная влажность до 80%.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕНЯЕМЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ

EN ISO 13485:2016 ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования
EN 13612:2002 EN 13612:2002/AC:2002	Оценка функциональных характеристик медицинских изделия для диагностики in vitro
EN ISO 23640:2015 ISO 23640:2011	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
EN 13641: 2002	Устранение или снижение риска инфицирования, связанного с реагентами для диагностики in vitro
EN 13975:2003	Процедуры отбора проб, используемые для приемных лабораторных испытаний медицинского диагностического оборудования. Статистические аспекты
EN 14136:2004	Применение схем внешней оценки качества при оценке качества методов диагностики in vitro
EN ISO 14971:2012 ISO 14971:2007	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN ISO 15193:2009 ISO 15193:2009	Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Требования к описанию референтных методик выполнения измерений
EN ISO 15194:2009 ISO 15193:2009	Медицинские изделия для in vitro диагностики. Измерение величин в образцах биологического происхождения. Требования к аттестованным стандартным образцам и содержанию сопроводительной документации
EN ISO 15223-1:2016 ISO 15193:2016	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
EN ISO 18113-1:2011 ISO 18113-1:2011	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая производителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
EN ISO 18113-2:2011 ISO 18113-2: 2009	Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем(маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При работе с набором следует соблюдать требования ГОСТ Р 52905-2007 «Лаборатории медицинские. Требования безопасности».

Допускать к работе с набором только персонал, прошедший инструктажи по работе с изделием и оборудованием.

Перед началом работы ознакомиться с инструкцией и применять набор строго по назначению.

Поскольку изделие нужно для анализа потенциально инфицированных материалов, при работе с набором использовать средства индивидуальной защиты, разрешенные к применению на территории РФ. Рекомендуется использование защитных перчаток, защитных очков, рабочей защитной одежды.

Запрещается прием пищи, использование косметических средств и курение в помещениях, предназначенных для работы с наборами.

Убирать и дезинфицировать разлитые образцы или реактивы, используя дезинфицирующие средства в соответствии с МУ-287-113.

Удалять неиспользованные реактивы в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.2790-10.

Все использованные одноразовые материалы и остатки образцов должны быть подвергнуты обработке дезинфицирующими средствами с последующей утилизацией в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.2790-10 и МУ-287-113.

При попадании жидких компонентов набора на кожу: смыть большим количеством воды с мылом. При попадании в глаза: промыть большим количеством воды, затем обратиться к врачу.

1. Abraham EC (1985). Glycosylated hemoglobins - methods of analysis and clinical applications, Clinical and Biochemical Analysis, Vol 19.
2. Aksungar FB, Serteser M, Coşkun A, Ünsal I (2013). A comparison between turbidimetric inhibition immunoassay and capillary electrophoresis in glycated hemoglobin (HbA1c) measurement. Clin. Chem. Lab. Med. DOI 10.1515/ccim-2013-0033.
3. American Diabetes Association (1999). Clinical practice recommendations: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care, 22 (suppl): S32 – 41.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. Diabetes Care. 2012 Jan, 35, Suppl 1: S11-S63.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016 Jan, 39, Suppl 1.
6. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M (2010). Biological variability of glycated hemoglobin. Clinica Chimica Acta, 411: 1606 – 1610.
7. Bridges KR et al (1975). The acetylation of hemoglobin by aspirin in vitro and in vivo. J. Clin. Invest., 56: 201-207.
8. Flückiger R et al (1981). Hemoglobin carbamylation in uremia, N. Engl. J. Med., 304: 823 - 827.
9. Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT et al (2000). Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin Hb A1c, Ig A, prolactin, and free testosterone in healthy women. Clin. Chem., 46: 551 – 559.
10. Geistanger et al. (2008). Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for Hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. Clin. Chem., 54, 8: 1379 – 1385.
11. González-Borrachero M.L. et al (2013). Hemoglobin Jerez [$\alpha 2 \beta 2$ 95 (FG2) Lys→Gln]: Performance of HbA1c measurement with five analytical methods, Clin. Chim. Acta, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.022>.
12. Goldsland I (1985). Intra-individual variation: Significant changes in parameters of lipids and carbohydrate metabolism in the individual and intraindividual variation in different test populations. Ann. Clin. Biochem., 22: 618 – 624.
13. Goldstein DE et al (1986). Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications, Clin. Chem., 32: B64-B70.
14. Goldstein DE, Little R, England JD, Wiedmeyer H-M, Mc Kenzie EM. (1986). Methods for quantitating glycosylated hemoglobins: high performance liquid chromatography and thiobarbituric acid colorimetry: In: Clarke WL, Larner J, Pohl SL, eds. Methods of diabetes research, Vol. 2 Clinical methods. New York: John Wiley, 475 - 504.
15. Guis L, Chaumier A, Le Gall V, Havrez S (Février 2013). Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. Revue Francophone des Laboratoires, 449, 47 – 56.
16. Hanas R, John G. (2010). Consensus statement on the worldwide standardization of the Hemoglobin A1c measurement. Clin. Chem.
17. Heylen O et al (2014). Evaluation of the Sebia CAPILLARYS 2 Flex Piercing for the measurement of HbA1c on venous and capillary blood samples. Am. J. Clin. Pathol., 141: 867 – 877.
18. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM (2004). IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan and Sweden: a method comparison study. Clin. Chem., 50: 166 - 174.
19. Jaisson S, Leroy N, Meurice J, Guillard E, Gillery P (2012). First evaluation of Capillarys

- 2 Flex Piercing® (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. *Clin. Chem. Lab. Med.* DOI 10.1515/cclm-2012-0017.
20. Jaisson S, Leroy N, Desroches C, Tonye-Libyh M, Guillard E, Gillery P (2013). Interference of the most frequent haemoglobin variants on quantification of HbA1c: Comparison between the LC-MS (IFCC reference method) and three routinely used methods. *Diabetes Metab.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.004>.
21. Jellum E et al (1997). Diagnostic applications of chromatography and capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. B*, 689, 155 - 164.
22. Jeppsson OJ, Kobold U, Barr J et al (2002). Approved IFCC reference method for the measurement of Hb A1c in human blood. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 40: 78 - 89.
23. Jorde R, Dundsford J (2000). Intra-individual variability and longitudinal changes in glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* ; 17: 451 - 456.
24. Kilpatrick ES, Meylor PW, Keevil BG (1998). Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care*, 21, 261 - 264.
25. Landers JP (1995). Clinical Capillary Electrophoresis. *Clin. Chem.*, 41, 495 - 509.
26. Lin C-N et al. (2012). Effects of hemoglobin C, D, E, and S traits on measurements of HbA1c by six methods, *Clin. Chim. Acta*, doi:10.1016/j.cca.2011.12.019.
27. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al for the NGSP Steering Committee (2001). The national glycohemoglobin standardization program: A fiveyears progress report. *Clin. Chem.*, 47: 1985 - 1992.
28. Little RR, Rohlfing CL and Sacks DB (2011). Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: From chaos to order for improving diabetes care. *Clinical Chemistry* 57, 2: 205 - 214.
29. Little RR, Rohlfing C (2013). The long and winding road to optimal HbA1c measurement, *Clin. Chim. Acta* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.026>.
30. Marinova M et al (2013). Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis. *Clin. Chim. Acta*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.014>.
31. Mayer TK and Freedman ZR (1983). "Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility" (critical review), *Clinica Chimica Acta*, 127: 147 - 184.
32. Oda RP et al (1997). Capillary electrophoresis as a clinical tool for the analysis of protein in serum and other body fluids. *Electrophoresis*, 18, 1715 - 1723.
33. Phillipou G, Phillips PJ (1993). Intraindividual variation of glycohemoglobin: Implications for interpretation and analytical goals. *Clin. Chem.*, 39: 2305 - 2308.
34. Ragnar Hanas, Garry John, and on behalf of the International HbA1c Consensus Committee: 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement (Preamble). *Clin. Chem.*, Aug 2010 ; 56, 8: 1362 - 1364.
35. Rhea JM, Molinaro R (2014). Rare presumptive Hb variant misidentification prevents appropriate Hb A1c result. *Clin. Chim. Acta.*, 431, 111 - 112.
36. Rhea JM, Molinaro R (2014). Pathology consultations on HbA1c methods and interferences. *Am. J. Clin. Pathol.*, 141, 5 - 16.
37. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R et al (2002). Biological variation of glycohemoglobin. *Clin. Chem.*, 48: 1116 - 1118.
38. Rolandsson O et al (2004). Hemoglobin A1c can be analyzed in blood kept frozen at - 80 °C and is not commonly affected by hemolysis in the general population. *Metabolism*, 53 (11): 1496 - 1499.
39. Sacks DB, Brun DE, Goldstein DE et al (2002). Guidelines and recommendations for

BIBLIOGRAPHIE / BIBLIOGRAPHY

40. Sacks DB et al (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes Mellitus (Special report). Clinical Chemistry, 57: 6, e1–e47.
41. Smaldone A (2008). Glycemic control and hemoglobinopathy: When A1c may not be reliable. Diabetes Spectrum, 21 (1): 46 – 49.
42. Schoos R et al (1981). Les Hémoglobines Glycosylées, Bull. Soc. Lux. Biol. Clin., No. 4.
43. Skeie S, Thue G, Sandberg S (2001). Interpretation of hemoglobin A1c (Hb A1c) values among diabetic patients: Implications for quality specifications for Hb A1c. Clin. Chem., 47: 1212 – 1217.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependant diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1993 ; 329: 977 - 86.
45. Urrechaga E (2012). High-resolution HbA1c separation and hemoglobinopathy detection with capillary electrophoresis. Am. J. Clin. Pathol., 138: 448 – 456.
46. Weykamp C, Waenink-Wiegers H, Kemma E, Siebelder C (2012). HbA1c: performance of the Sebia Capillarys 2 Flex Piercing. Clin. Chem. Lab. Med. DOI 10.1515/ccm-2012-0560.
47. Woodworth A et al (2014). Utilization of assay performance characteristics to estimate Hemoglobin A1c result reliability. Clinical Chemistry, 60: 8.
48. Wendling A (1986). Procédures de diagnostic ou de dépistage: Justification et validité d'un test de diagnostic ou de dépistage-sensibilité- spécificité. Impact - Internat ; Sept: 93 - 97
49. M. Dessi et al (2014) Performances of Capillary Electrophoresis and HPLC Methods in HbA1c Determination: Diagnostic Accuracy in HbS and HbD-Iran variants' Presence. J. Clin. Lab. Anal. DOI 10.1002/jcla.21728.
50. Zhao Z et al, Evaluation of hemoglobin A1c measurement by Capillarys 2 electrophoresis for detection of abnormal glucose tolerance in African immigrants to the United States, Clin Chim Acta (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.025>.
51. K. Gariani, C. Tran, J. Philippe (2011) Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage ? Rev. Med. Suisse, 7, 1238 – 1242.

Рисунок 1

Нормальный паттерн
HbA_{1c} : 5.1 % - 33 ммоль/моль

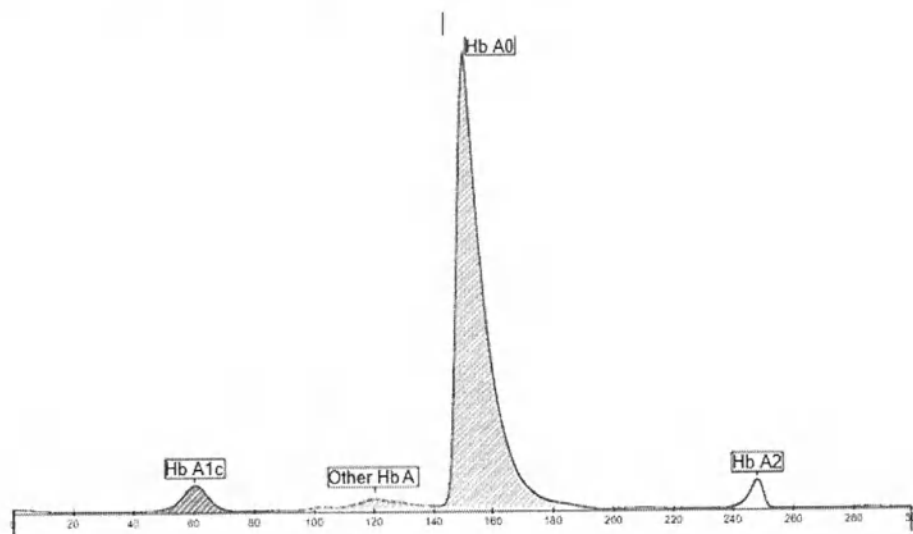


Рисунок 2

Паттерн с повышенный уровнем Hb A1c
HbA_{1c} : 8.3 % - 68 mmol/mol

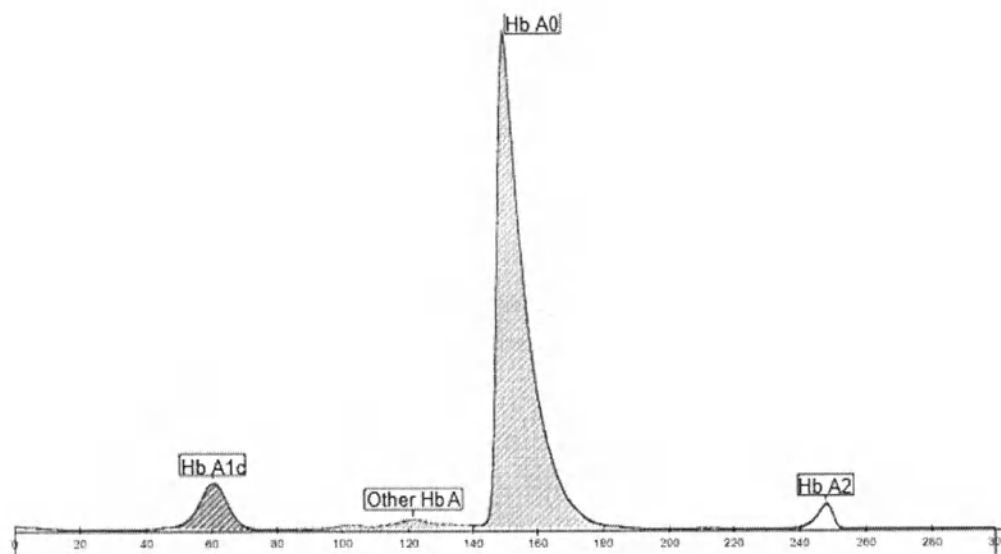


Рисунок 3

Паттерн с вариантным гемоглобином (предположительно Hb S)

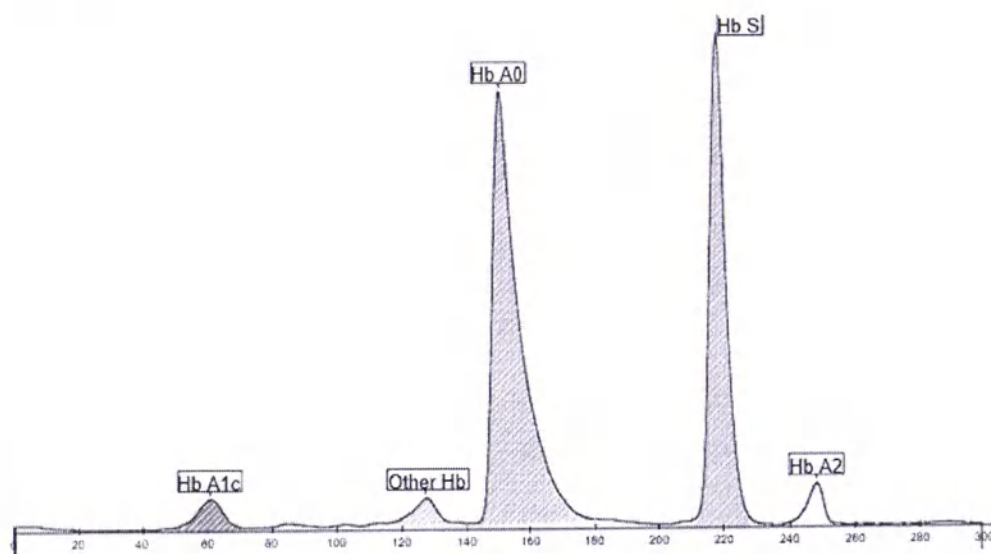
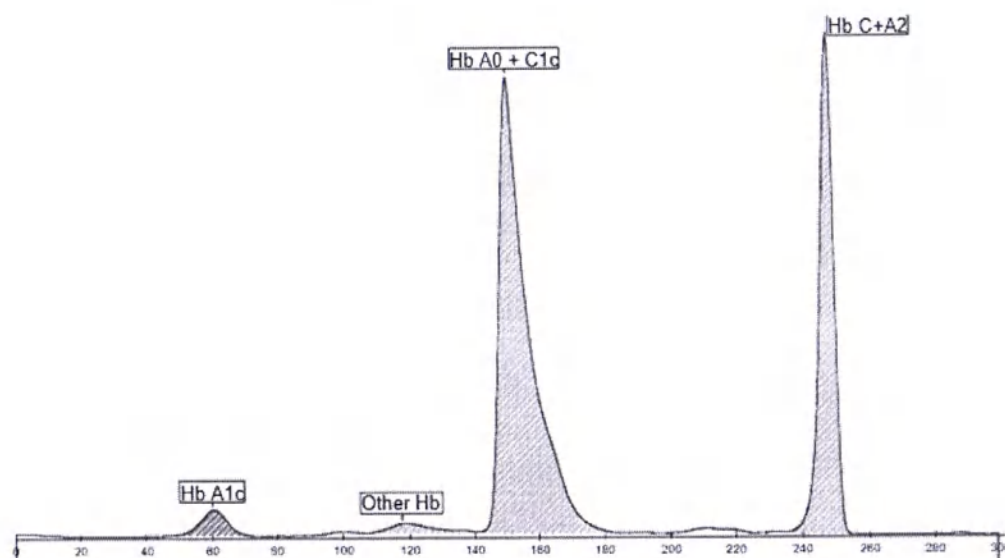


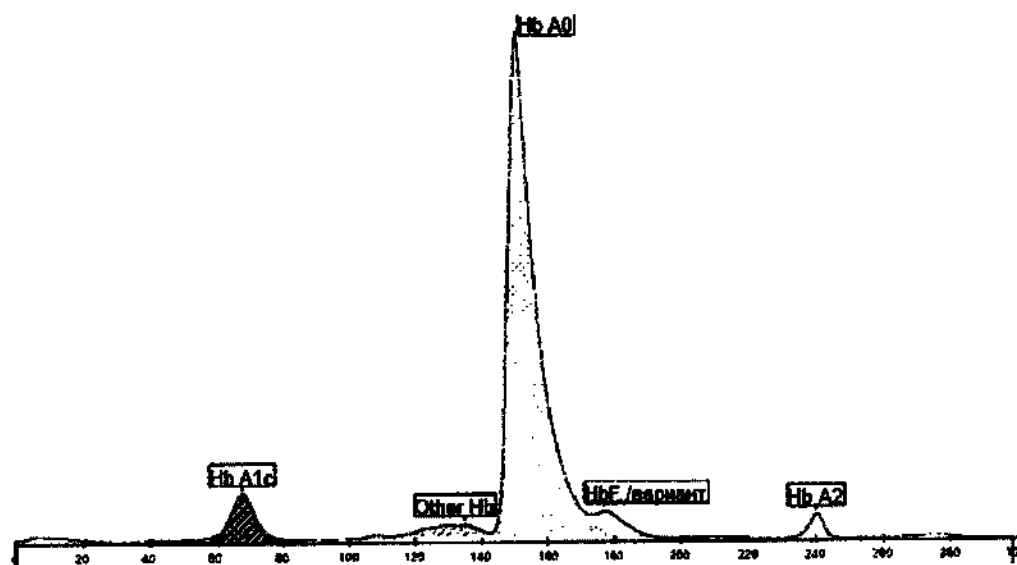
Рисунок 4

Паттерн с вариантным гемоглобином (предположительно Hb C)



Методика

Паттерн с Hb F



Уполномоченный представитель производителя: ЗАО «ФИРМА
ГАЛЕН», Россия, 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 8, стр. 1,
этаж 4, офис 414,
Тел.: +7 (495) 925 5675
e-mail: galen@galen.ru.

sebia

Parc Technologique Léonard de Vinci
CP 8010 Lisses - 91008 EVRY Cedex - France
Tél.: 33 (0)1 69 89 80 80 - e-mail: sebia@sebia.com

sebia Benelux SCS / Comm. V
Jan Olieslagerslaan, 41
1800 Vilvoorde
Belgique / Belgie
Tél. : 32 (0)2 702 64 64
Fax : 32 (0)2 702 64 60
e-mail: sebia.benelux@sebia.be

sebia Brasil
Rua Barão do Triunfo, 73, Cj 74
CEP 04602-000
São Paulo
Brasil
Tel. : 55 11 3849 0148
Fax : 55 11 3841 9816
e-mail: sebia@sebia.com.br

sebia GmbH
Münsterfeldallee, 6
36041 Fulda
Deutschland
Tel. : 49 (0)661 3 30 81
Fax : 49 (0)661 3 18 81
e-mail: sebia@sebia.de

sebia Hispania S.A.
C/Sicilia, nº 394
08025 Barcelona
España
Tel. : 34 93 208 15 52
Fax : 34 93 458 55 86
e-mail: sebia@sebia.es

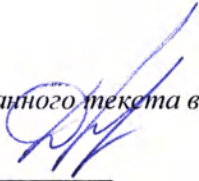
sebia Inc.
400-1705 Corporate Drive
Norcross, GA 30093
U.S.A.
Tel. : 1 770 446 - 3707
Fax : 1 770 446 - 8511
e-mail: info@sebia-usa.com

sebia Italia S.r.l.
Via Antonio Meucci, 15/A
50012 Bagno a Ripoli (FI) Italia
Tel. : 39 055 24851
Fax : 39 055 0982083
e-mail: info@sebia.it

sebia Swiss GmbH
Vercnastrasse, 4b CH-8832 Wollerau
Switzerland
Tel. : 41 44 787 88 10
Fax : 41 44 787 88 19
e-mail: contact.ch@sebia.com

sebia UK Ltd
River Court, The Meadows Business Park
Station Approach, Blackwater Camberley,
Surrey, GU17 9AB
United Kingdom
Tel. : 44 (0)1276 600636
Fax : 44 (0)1276 38827
e-mail: sales@sebia.co.uk

sebia
Shanghai Representative Office
Cross Tower, Room 2306-07
318 Fuzhou Road
Shanghai 200001
China
Tel. : 00 86 (21) 6350 1655
Fax : 00 86 (21) 6361 2011
e-mail: sebia@sebia.cn


Перевод данного текста выполнен переводчиком Докучаевым Дмитрием Игоревичем.

Российская Федерация

Город Москва

Пятого марта две тысячи двадцать первого года.

Я, Корсик Владимир Константинович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Докучаева Дмитрия Игоревича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2138-н/77-2021-13- **1968**

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Всего пронумеровано, пронумеровано
и скреплено печатью 74 лист(а)(ов)

Нотариус

В. К. Корсик

