Enzymatischer Farb-Test zur Bestimmung von Histamin in Fisch und Wein
Test-Kombination für 55 Bestimmungen

Nur für den Laborgebrauch
Lagerung bei 2 – 8 °C

Dieser Test wurde mit ausgewählten Proben der folgenden Matrices validiert: Frischer Fisch (Thunfisch, Makrele, Sardine, Hering, Schwertfisch, Kabeljau, Lachs, Wolfsbarsch, Tilapia), Fischkonserven in Öl oder Salzlake, Fischmehl sowie Rot- und Weißwein.

Detaillierte Ergebnisse und weitere Informationen zu den Validierungsdaten sind dem Validierungsbericht zu entnehmen.

Der Test kann auch mit anderen Lebensmitteln oder Probenmaterialien verwendet werden, sofern diese einer individuellen Validierung durch den Anwender unterzogen werden.

1. Testprinzip

Die enzymatische Bestimmung basiert auf dem Enzym Histamin-Dehydrogenase, welches die oxidative Deaminierung von Histamin in Anwesenheit eines Elektronenüberträgers katalysiert:

Histamin + PMS + H_2O — HDH → 2-(4-Imidazolyl)acetaldehyd + $PMSH_2$ + NH_3

Dabei entsteht aus Histamin 2-(4-Imidazolyl)acetaldehyd, während der Elektronenüberträger 1-Methoxy-Phenaziniummethylsulfat (PMS) reduziert wird; zusätzlich werden Ammoniak (NH_3) und Protonen freigesetzt. Das reduzierte $PMSH_2$ überträgt die aufgenommenen Elektronen auf WST. Dadurch wird WST (oxidiert) zum intensiv gefärbten WST-Formazan reduziert:

$PMSH_2$ + WST (ox) ⟶ PMS + WST (red)

Die gebildete Menge bzw. die Farbintensität des sich bildenden Formazans ist direkt proportional zur Histaminkonzentration und wird bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen.

Um unspezifischen Reaktionen des Systems zu berücksichtigen, wird zusätzlich ein Matrix- bzw. Probenleerwert mit **Reagenz 2 *Blank*** durchgeführt, welches die Histamin-Dehydrogenase **nicht enthält**.

2. Reagenzien

2.1. Inhalt & Zusammensetzung

Der Test wurde für eine manuelle Abarbeitung entwickelt. Alle Reagenzien für die Durchführung des enzymatischen Tests sind im Testkit enthalten und gebrauchsfertig. Die Reagenzien reichen bei vorschriftsmäßiger Anwendung für 55 Bestimmungen.

Bezeichnung	Menge	Inhalt	Deckel
Reagenz 1	2 x 110 ml	Puffer, WST	braun
Reagenz 2 *Blank*	2 x 14,5 ml	Puffer	blau
Reagenz 2 *Sample*	2 x 14,5 ml	Puffer, HDH	grün

2.2. Reagenzienvorbereitung

Die Reagenzien sind gebrauchsfertig und müssen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur (20 – 25 °C) gebracht werden. Reagenzien nicht vortexen oder stark schütteln! Komponenten nicht zwischen Kits verschiedener Chargen austauschen.

2.3. Lagerung & Haltbarkeit

Die Reagenzien sind bei sachgerechter Handhabung auch nach dem Öffnen bei 2 – 8 °C bis zur aufgedruckten Haltbarkeit stabil (siehe Etikett). Komponenten des Testkits auf keinen Fall einfrieren.

Achtung: Reagenz 1 enthält die licht- und oxidationsempfindlichen Rohstoffe WST und PMS. Flaschen nach Gebrauch sofort wieder verschließen und nicht dem direkten Sonnenlicht aussetzen.

2.4. Sicherheit & Entsorgung

Der Test ist ausschließlich für den in der Zweckbestimmung beschriebenen Einsatz vorgesehen. Die Gebrauchsanweisung ist strikt zu befolgen.

Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit Chemikalien sind anzuwenden. Das Produkt darf nicht verschluckt werden. Berührung mit Haut und Schleimhäuten ist zu vermeiden.

Sicherheitshinweise zu den enthaltenen Komponenten sind den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern (SDS) zu entnehmen.

Nach Gebrauch sind die Reagenzien gemäß den geltenden Vorschriften als Laborabfall zu entsorgen. Das Verpackungsmaterial ist dem Recycling zuzuführen.

3. Probenvorbereitung

3.1. Zusätzliche Materialien, Reagenzien und Geräte

Für die Probenvorbereitung werden zusätzlich die folgenden Materialien, Reagenzien und Geräte benötigt:

(1) Spektralphotometer für 4-ml-Küvetten (450 nm Filter)
(2) Acryl-Einwegküvetten (4 ml)
(3) Mixer oder Gewebehomogenisator
(4) Vortex-Mischer
(5) Zentrifuge für 50-ml-Zentrifugenröhrchen, optional: Tischzentrifuge
(6) 50-ml-Zentrifugenröhrchen (PP; (Konusröhrchen, Falcon®)
(7) Optional: Wasserbad (100 °C)
(8) Destilliertes oder entionisiertes Wasser
(9) Waage
(10) Papierfilter (z. B. Whatman Nr.1 oder vergleichbare Qualität; optional PES-Spritzenaufsatzfilter z.B. VWR Art.Nr. 514-7010)
(11) 1 M Perchlorsäure (für rohen Fisch ohne Kochen)
(12) für Weinanalytik: RIDA® Sample Decolorant (Art. Nr. R1699)

3.2. Allgemeine Hinweise zur Probenvorbereitung

- Die Probenextrakte bei 2 – 8 °C gekühlt lagern. Alternative Probenlagerung bei -20 °C für längere Lagerungszeiträume.
- Gefrorene Proben vor der Verwendung im Kühlschrank (alternativ bei 20 – 25 °C) auftauen lassen.
- Der Histamingehalt steigt auch in gekühlten Lebensmitteln weiter an. Die Laboruntersuchung sollte unmittelbar nach der Probennahme erfolgen.
- Für die Probenvorbereitung nur Plastik-Röhrchen (z.B. Polypropylen, PP) verwenden **– keine Glasgefäße**! Histamin adsorbiert an Glasoberflächen!
- Halbfeste und pastöse Proben ausreichend homogenisieren; feste Proben vollständig zerkleinern.
- Filtrate können mitunter eine leichte Trübung / Färbung besitzen. Dies wird durch den Probenblank ausgeglichen.

3.3. Bestimmung von Histamin in Thunfischkonserven und vorgegarter Fisch (ohne Kochschritt)

- Die Probe in einem Mixer ausreichend homogenisieren; bei Dosenfisch den gesamten Doseninhalt einschließlich der Flüssigkeit (Saft, Öl) verwenden.
- 5 g der Probe in ein 50-ml-Zentrifugenöhrchen einwiegen und 20 ml destilliertes Wasser hinzufügen.
- Auf einem Vortexer oder durch kräftiges Schütteln mischen, bis sich im Röhrchen eine homogene Suspension gebildet hat.
- Weitere 20 ml destilliertes Wasser hinzufügen.
- 20 Minuten lang bei Raumtemperatur auf einem Rollmischer extrahieren.
- Den Extrakt durch einen Faltenfilter in ein neues 50-ml-Zentrifugenöhrchen filtrieren; falls erforderlich, das Filtrat in einer Tischzentrifuge abzentrifugieren.
- Filtrat entsprechend Testschema (Abschnitt 4. Testdurchführung) einsetzen.
- Zur Berechnung des Histamingehalts (Abschnitt 5. Berechnung der Ergebnisse) Aufarbeitungsfaktor F = 9 berücksichtigen.

3.4. Bestimmung von Histamin in gefrorenem, frischem und nicht vorgegartem Fisch (mit Kochschritt)

- Die Probe in einem Mixer ausreichend homogenisieren.
- 5 g der Probe in ein 50-ml-Zentrifugenöhrchen einwiegen und 20 ml destilliertes Wasser hinzufügen.
- Auf einem Vortexer oder durch kräftiges Schütteln mischen, bis sich im Röhrchen eine homogene Suspension gebildet hat.
- Weitere 20 ml destilliertes Wasser hinzufügen.
- 20 Minuten lang bei 100 °C in einem Wasserbad kochen.
- Den Extrakt durch einen Faltenfilter in ein neues 50-ml-Zentrifugenöhrchen filtrieren; falls erforderlich, das Filtrat in einer Tischzentrifuge abzentrifugieren.
- Filtrat entsprechend Testschema (Abschnitt 4. Testdurchführung) einsetzen.
- Zur Berechnung des Histamingehalts (Abschnitt 5. Berechnung der Ergebnisse) Aufarbeitungsfaktor F = 9 berücksichtigen.

3.5. Bestimmung von Histamin in gefrorenem, frischem und nicht vorgegartem Fisch (ohne Kochschritt)

- Die Probe in einem Mixer ausreichend homogenisieren.
- 5 g der Probe in ein 50-ml-Zentrifugenöhrchen einwiegen, 2 ml 1 M Perchlorsäure hinzufügen und Röhrchen verschließen.
- Homogenat in der Perchlorsäure vortexen, bis sich die gesamte Probenmatrix weißlich verfärbt hat.
- Anschließend 18 ml destilliertes Wasser hinzufügen und die Probensuspension gut schütteln oder vortexen.
- Probensuspension zentrifugieren, bis sich ein klarer Überstand abnehmen lässt (Empfehlung: 3200 – 3450 x g für 15 – 20 Minuten).
- Überstand dem Testschema entsprechend einsetzen (Abschnitt 4. Testdurchführung).
- Zur Berechnung des Histamingehalts (Abschnitt 5. Berechnung der Ergebnisse) Aufarbeitungsfaktor F = 5 berücksichtigen.

Bei sehr fettigen Fischen (z.B. Makrele) kann das Perchlorsäurevolumen auf bis zu 10 ml erhöht werden. Das Volumen des destillierten Wassers ist entsprechend des eingesetzten Perchlorsäurevolumens zu reduzieren, damit das Gesamtextraktionsvolumen nicht erhöht wird.

3.6. Bestimmung von Histamin in Fischmehl (ohne Kochschritt)

- Die Probe in einem Mixer homogenisieren. Bei feinem Mehl reicht gegebenenfalls mischen.
- 1 g der Probe in ein 50-ml-Zentrifugenöhrchen einwiegen und 40 ml destilliertes Wasser hinzufügen.
- Auf einem Vortexer oder durch kräftiges Schütteln mischen, bis sich im Röhrchen eine homogene Suspension gebildet hat.
- Weitere 20 ml destilliertes Wasser hinzufügen.
- 20 Minuten lang bei Raumtemperatur auf einem Rollmischer extrahieren.
- Den Extrakt durch einen Faltenfilter in ein neues 50-ml-Zentrifugenöhrchen filtrieren; falls erforderlich, das Filtrat in einer Tischzentrifuge abzentrifugieren.
- Filtrat entsprechend Testschema (Abschnitt 4. Testdurchführung) einsetzen.
- Zur Berechnung des Histamingehalts (Abschnitt 5. Berechnung der Ergebnisse) Aufarbeitungsfaktor F = 40 berücksichtigen.

3.7. Bestimmung von Histamin in Wein

Weine (Rotwein, Weißwein, Rosé) enthalten Anthocyane und Polyphenole, welche vor der enzymatischen Analyse mit dem RIDA® Sample Decolorant (Art. Nr. R1699) entfernt werden müssen.

- 200 µl Reagenz 1 des RIDA® Sample Decolorant zu 200 µl Wein hinzugeben (Pipettenspitzen vorspülen).
- 200 µl Reagenz 2 des RIDA® Sample Decolorant hinzufügen, vortexen und 5 Minuten bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) inkubieren.
- Anschließend 2 Minuten bei mindestens 14.000 x *g* zentrifugieren (Raumtemperatur, 20 – 25 °C).
- 500 µl des Überstands in ein neues Gefäß transferieren.
- 100 µl Reagenz 3 des RIDA® Sample Decolorant hinzufügen, vortexen und 5 Minuten bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) inkubieren.
- Probe für 2 Minuten bei mindestens 14.000 x *g* zentrifugieren (Raumtemperatur, 20 – 25 °C).
- Überstand dem Testschema entsprechend einsetzen (Abschnitt 4. Testdurchführung).
- Zur Berechnung des Histamingehalts (Abschnitt 5. Berechnung der Ergebnisse) Aufarbeitungsfaktor F = 3,6 berücksichtigen.
- Die Haltbarkeit des Extrakts beträgt 2 Stunden bei Raumtemperatur oder 1 Tag bei 2 – 8 °C.

4. Testdurchführung

Wellenlänge:	450 nm
Temperatur (Messung):	37 °C
Photometer-Abgleich:	gegen Luft (ohne Küvette)
Messbereich:	0,8 – 150 mg/l

	Probenleerwert	**Probe / Kontrolle**
Probe / Kontrolle	100 µl	100 µl
Reagenz 1	2000 µl	2000 µl
Probe vorlegen, **3 Minuten bei 37 °C** inkubieren. Extinktion **E_1 bei 450 nm messen**, dann Zugabe von:		
Reagenz 2 *Blank*	500 µl	-
Reagenz 2 *Sample*	-	500 µl
10 Minuten bei 37 °C inkubieren und Extinktion **E_2 bei 450 nm messen**.		

Wichtige Hinweise und Empfehlungen zur Testdurchführung

- Bei der Testdurchführung wird ein **Probenleerwert** unter Verwendung des Reagenz 2 *Blank* (**ohne** Enzym) mitgeführt. So sind je Bestimmung **zwei** Küvetten erforderlich, in die jeweils 100 µl der Probe pipettiert werden.
- Der Probenleerwert muss für **jede** Probe mitbestimmt und vom jeweiligen Probenergebnis abgezogen werden. Probenleerwert und Probe müssen **im selben Lauf** und unter gleichen Bedingungen gemessen werden.
- Die angegebenen Inkubationszeiten wurden bei einer Temperatur von 37 °C validiert. Die Durchführung des Tests sollte grundsätzlich **nicht unter** dieser Temperatur stattfinden.
- Der Test sollte unter Verwendung von Acryl-Einwegküvetten (4 ml) durchgeführt werden. Zur Extinktionsmessung wird ein Spektralphotometer für 4-ml-Küvetten mit einem 450-nm-Filter benötigt.
- Fett kann die Messung stören! Die Probe / das Filtrat muss unterhalb der Fettschicht entnommen werden. Ggf. ist ein zusätzlicher Filtrations- oder Zentrifugationsschritt notwendig.
- Um eine hohe analytische Sicherheit zu gewährleisten, wird empfohlen, jede Probe als Doppelbestimmung zu analysieren. Bei Einzelbestimmung ist das Risiko erhöht, Störungen in der Durchführung des Tests (bspw. Pipettierfehler) zu übersehen. Zudem ist eine höhere Schwankung der Ergebnisse bei Einzelbestimmungen zu erwarten.
- Bei der Testdurchführung kann es zu Gasbläschenbildung kommen! Die Bläschen können durch leichtes Aufklopfen oder Kippen der Küvette aus dem Strahlengang entfernt werden.
- Zur Qualitätskontrolle und zur Prüfung auf richtige und störungsfreie Durchführung der Bestimmung, Testkontrollen mitzuführen (siehe auch 5.3. Kontrollen & Akzeptanzkriterien).
- Für die Zugabe von Reagenz 1, Reagenz 2 *Blank* und Reagenz 2 *Sample* wird die Verwendung einer Multistepper-Pipette zur besseren Durchmischung von Reagenz und Probe empfohlen. Verwenden Sie für jede Komponente eine separate Spitze.
- Verwenden Sie für jeden Probenextrakt und die Kontrolllösungen separate Spitzen, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden; spülen Sie die Spitze vor dem Pipettieren.
- Reagenzienflaschen nach Gebrauch sofort wieder verschließen und nicht dem direkten Sonnenlicht aussetzen.

5. Berechnung der Ergebnisse

5.1. Gesamtkonzentration von Histamin bei Probelösungen

Zur Bestimmung einer Probe werden zwei unabhängige Messungen durchgeführt: die Analyse der Probe unter Verwendung von Reagenz 2 *Sample* und die Analyse der Probe mit Reagenz 2 *Blank* (Probenleerwert).

Es gilt die Extinktionsdifferenz ΔE für jede Probe zu berechnen:

$$\Delta E = (E_2 - df \times E_1)_{\text{Probe oder Kontrolle}} - (E_2 - df \times E_1)_{\text{Probenleerwert}}$$

df: Dilution factor (Reagenzverdünnungsfaktor)

$$df = \frac{\text{Probenvolumen [ml]} + \text{Volumen R1 [ml]}}{\text{Testvolumen [ml]}} = 0{,}808$$

Der angegebene df-Wert von **0,808 gilt für das Probenvolumen von 100 µl**. Eine Erhöhung des Probenvolumens ist nicht vorgesehen.

Die Berechnung der Histamin-Konzentration erfolgt unter Anwendung eines chargenspezifischen Faktors Y. Dieser Faktor wird für jede Produktionscharge individuell ermittelt und ist im chargen-spezifischen Zertifikat (CoA) enthalten.

Der Faktor basiert auf dem Lambert-Beer'schen-Gesetz. Die Histaminkonzentration lässt sich dann unter Verwendung des angegebenen chargenspezifischen Faktors mit einem vereinfachten Ausdruck wie folgt berechnen:

$$C_{\text{Histamin}}\ [\text{g/l}] = Y_{\text{chargenspezifischer Faktor}} \times \Delta E$$

$$C_{\text{Histamin}}\ [\text{mg/l}] = Y_{\text{chargenspezifischer Faktor}} \times \Delta E \times 1000$$

Wichtiger Hinweis: Diese Formel gilt nur unter den durch die folgenden Variablen festgelegten Bedingungen und den in diesem Dokument beschriebenen Testbedingungen. **Diese dürfen nicht verändert werden**.

V:	Testvolumen [ml]	= 2,600
MG:	Molekulargewicht Histamin [g/mol]	= 111,15
d:	Schichtdicke [cm]	= 1,00
v:	Probevolumen [ml]	= 0,100

5.2. Histamingehalt bei Feststoffen

Bei Analyse von festen oder halbfesten Probenmatrices (frischer oder gekochter Fisch und Fischkonserven), die zur Proben-vorbereitung eingewogen werden, wird das Analysenergebnis in [mg/kg] auf die Einwaage bezogen und mittels folgender Faktoren berechnet:

- die eingewogene Probenmenge (W) in [kg]
- das Probenaufarbeitungsvolumen (V) in [l]
- die berechnete Histaminkonzentration(C) in [mg/L]
- der probenaufarbeitungsabhängige Verdünnungsfaktor (Aufarbeitungsfaktor F) (siehe Abschnitt 3. Probenvorbereitung)
- bei weiterer Verdünnung des Filtrats, zusätzlichen Filtrat-verdünnungsfaktor (f) berücksichtigen (bei unverdünntem Filtrat ist f = 1).

$$\text{Gehalt}_{\text{Histamin}}\ [\text{mg/kg}] = \frac{C_{\text{Histamin}}\ [\text{mg/l}] \times V\ [\text{l}]}{W_{\text{Probe}}\ [\text{kg}]} \times F \times f$$

5.3. Kontrollen & Akzeptanzkriterien

Kontroll- oder Referenzproben sollten zur Qualitätskontrolle bei jedem Lauf mitgeführt werden. Hierfür empfehlen wir:

- FAPAS Reference Material TYG018RM; Tuna fish in brine
- FAPAS QC material T27340QC; Canned fish
- Histamin-Dihydrochlorid, z.B. C. Roth Art.-Nr. 4017

Die zu erwartenden Wiederfindungen von extrahierten Fisch- bzw. Weinproben liegen im Bereich von 90 – 110 %.

Beispiele für Dotierexperimente sind im Validierungsbericht angegeben.

6. Leistungsdaten

6.1. Spezifität & Nebenaktivitäten

Die Spezifität des Tests Enzytec™ *Liquid* Histamine wurde durch die Bestimmung der Nebenaktivität zu den entsprechenden Substanzen im Puffersystem ermittelt.

Das Enzym Histamin-Dehydrogenase ist spezifisch für Histamin. Nebenaktivitäten für Cadaverin, L-Histidin, Spermidin, 4-Imidazol-essigsäure, L-Lysin, L-Tyrosin, L-Tryptophan, Putrescin, Trimethyl-amin, Spermin, L-Carnosin, Serotonin und Tyramin liegen im Bereich < 1 %. Agmatin wird zu etwa 9 %, N*α*-Methylhistamine-Dihydrochlorid zu 78 % und 3-Methylhistamine-Dihydrochloride zu 1 % mitbestimmt.

6.2. Interferenzen

SO_2 und Ascorbinsäure zeigten bei Konzentrationen bis 2,5 mg/l respektive 7,5 mg/l keine Interferenz.

6.3. Linearität, Messbereich & Sensitivität

Linearität ist bis 150 mg/l Histamin gegeben. Der empfohlene Messbereich beträgt 0,8 – 150 mg/l für 100 µl Probenvolumen.

Die Nachweisgrenze (LoD) wurde nach der Methode DIN 32645:2008-11 in *wässriger* Lösung bestimmt. Bei einem Proben-volumen von 100 µl beträgt der berechnete LoD 0,22 mg/l.

Die Bestimmungsgrenze (LoQ) wurde anhand des Präzisionsprofils bestimmt und beträgt 0,8 mg/l Histamin bei einem Probenvolumen von 100 µl.

7. Unterstützende Dokumente

Auf Anfrage bieten wir Ihnen folgende Dokumente:

- Enzytec™ *Liquid* Histamine Validierungsbericht
- Enzytec™ *Liquid* Histamine Excel-Auswertevorlagen
- Enzytec™ *Liquid* Probenvorbereitungshandbuch
- Enzytec™ *Liquid* Troubleshooting-Handbuch

Sicherheitsdatenblätter (SDS) und Analysenzertifikate (CoA) sind in digitaler Form unter folgendem Link erhältlich:

https://eifu.r-biopharm.com/

8. Grenzen dieser Methode

Die Testergebnisse können in Abhängigkeit von der Probenmatrix, der individuellen Testdurchführung und den Umgebungsbedingungen im Labor variieren. Die Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen hängen von der jeweiligen Probenmatrix und dem Extraktions-verfahren ab. Detaillierte Informationen entnehmen Sie bitte dem aktuellen Validierungsbericht.

Für den vorliegenden Enzymtest wurden aufgrund der großen Anzahl von Lebensmitteln und anderen Probenmaterialien nur angegebene, beispielhafte Matrices validiert.

Bei der Analyse einer nicht-validierten Matrix wird empfohlen, die erzielten Ergebnisse durch Dotierexperimente zu überprüfen. Falls erforderlich, ist eine geeignete Probenvorbereitung für die betreffende Probenmatrix zu entwickeln und ggf. zu validieren.

Die Verantwortung für die Validierung nicht geprüfter Matrizes sowie für die Sicherstellung der Eignung des Tests für den vorgesehenen Zweck liegt ausschließlich beim Anwender.

9. Dienstleistungen & technischer Support

Auf Anfrage bieten wir Ihnen u.a. folgende Dienstleistungen:

- Kundenspezifisches Troubleshooting
- Workflowanalyse
- Daten- & Ergebnisanalyse
- Kunden-Workshops & Webinare

10. Haftungsausschluss

Diese Angaben entsprechen dem aktuellen Stand unserer Kenntnisse und dienen ausschließlich der Information über unsere Produkte und deren Anwendungsmöglichkeiten. Sie stellen keine Zusicherung bestimmter Eigenschaften oder deren Eignung für einen konkreten Verwendungszweck dar.

R-Biopharm AG leistet für Sach- und Rechtsmängel über einen Zeitraum von 12 Monaten (bzw. im Falle von Produkten, die eine kürzere Haltbarkeit haben, bis zum Ablauf des Haltbarkeitsdatums oder bei limitierter Verwendung bis zum Erreichen der Anzahl der Verwendungen) Gewähr, gerechnet vom Tag des Gefahrübergangs, vorbehaltlich einer frist- und formgerechten Rüge durch den Kunden, wobei die vereinbarte Beschaffenheit und Eignung für die vertraglich vorausgesetzte Verwendung und Übergabe mit vereinbartem Zubehör und vereinbarten Anleitungen („subjektiven Anforderungen“) entscheiden, ob eine Sache mangelhaft ist.

Die R-Biopharm AG übernimmt keine Gewährleistung für Folgen aus der Versäumnis:

a. Die Gebrauchs- oder Sicherheitsanweisungen eines Produktes zu lesen, zu verstehen oder zu befolgen;
b. geschultes und qualifiziertes Personal für das Produkt einzusetzen;
c. geeignete Industriestandards- und Praktiken anzuwenden, insbesondere Good Laboratory Practices;
d. für das Produkt geeignete Kontroll-/Proben-/Probenmatrices oder Abarbeitungsverfahren/Prozesse einzusetzen und dies, soweit erforderlich, zu überprüfen;
e. sonstige fehlerhafte Benutzung;
f. Veränderung oder Bearbeitungen der Produkte
g. unsachgemäße Lagerung durch den Kunden oder Dritte
h. Folgen chemischer, elektromagnetischer, mechanischer oder elektrolytischer Einflüsse außerhalb der von R-Biopharm AG dokumentierten Standardbereiche
i. Schäden und Störungen, die durch von R-Biopharm nicht zu vertretende äußere Einwirkungen entstanden sind (z.B. Einbruch, Diebstahl, Blitzschlag, Feuer, Wasser, höhere Gewalt).

R-Biopharm AG haftet für Arglist, grobe Fahrlässigkeit oder Vorsatz der R-Biopharm AG, Verletzung von Leib, Leben oder Gesundheit, der Übernahme einer Garantie, eines Beschaffungsrisikos nach § 276 BGB oder einer Haftung nach einem anderen gesetzlich zwingenden Haftungstatbestand.

Die Haftung der R-Biopharm AG für die leicht fahrlässige Verletzung wesentlicher Vertragspflichten (Pflichten, die für die Erreichung des Vertragszwecks wesentlich sind und auf deren Einhaltung der Vertragspartner regelmäßig vertrauen darf) ist auf den vertragstypisch vorhersehbaren Schaden begrenzt; die Haftung der R-Biopharm AG für die leicht fahrlässige Verletzung anderer Pflichtverletzungen ist ausgeschlossen.

ALLE WEITEREN AUSDRÜCKLICHEN ODER STILLSCHWEIGENDEN GEWÄHRLEISTUNGEN ODER GARANTIEN JEGLICHER ART SIND AUSGESCHLOSSEN, UNABHÄNGIG DAVON, OB SIE SICH AUS GEPFLOGENHEITEN, GESCHÄFTSPRAKTIKEN, DEM GESCHÄFTSVERLAUF ZWISCHEN DEN PARTEIEN ODER ANDEREN UMSTÄNDEN ERGEBEN.

Die R-Biopharm AG übernimmt keine Haftung für Folgeschäden, insbesondere entgangenen Gewinn, Produktionsrückstände oder sonstige mittelbare Schäden.