



**BioChem**

Labor für biologische und  
chemische Analytik GmbH

# UNSERE LEISTUNGEN FÜR SIE

## LEISTUNGSVERZEICHNIS GÜLTIG AB JULI 2018

**BioChem Labor für biologische und chemische Analytik GmbH**  
Daimlerstraße 5b | D-76185 Karlsruhe | Telefon: +49 (0)721 9737-0  
E-Mail: [biochem@biochem.de](mailto:biochem@biochem.de) | [www.biochem.de](http://www.biochem.de)  
Ein Unternehmen der BioChem Gruppe

# UNSERE ERFAHRUNG - IHR VORTEIL

Seit nunmehr 45 Jahren bietet die **BioChem Labor für biologische und chemische Analytik GmbH** als unabhängiges, familiengeführtes, analytisches Auftragslabor mit Sitz in Karlsruhe, Deutschland, hochqualitative Labordienstleistungen und Fachkompetenz in allen Bereichen der

- mikrobiologischen
- physikalisch-chemischen und
- molekularbiologischen

Auftragsanalytik für die pharmazeutische, chemische, medizinische, diagnostische und kosmetische Industrie an.

Unsere wissenschaftliche und praktische Erfahrung, kombiniert mit der fachlichen Expertise von mehr als 90 gut ausgebildeten Experten an unserer Seite, garantieren Ihnen ein Höchstmaß an Qualität, Sicherheit und Effizienz. Dabei legen wir größten Wert auf eine verlässliche, vertrauensvolle und langfristige Zusammenarbeit mit unseren Kunden.

Als international orientierter, moderner Full-Service-Dienstleister findet die BioChem stets individuell angepasste und innovative Lösungen innerhalb von Kundenprojekten und Fragestellungen. Die Herausforderungen, die sich unseren Kunden stellen, machen wir uns zu eigen und richten unser Leistungsspektrum stets daran aus.

Unsere Expertise umfasst z. B. analytische Untersuchungen von Rohmaterialien, Zwischen- oder Fertigprodukten jeglicher Darreichungsform im Rahmen der Qualitätskontrolle oder pharmazeutischen Entwicklung, der EU-Re-Analyse oder der ICH-Stabilitätsstudien.

Das Qualitätsmanagement (QM) und die Qualitätssicherung (QS) der BioChem basieren auf der langjährigen Erfahrung unserer motivierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie unserem Willen zur kontinuierlichen Verbesserung unserer Prozesse. Hierbei arbeiten wir stets unter Einhaltung der einschlägigen Gesetze, Verordnungen, Richtlinien sowie der aktuellen Arzneibuchvorgaben und kundenspezifischer Anforderungen, um das sichere Handling der Produkte und die Datenintegrität zu garantieren.

BioChem ist **GMP- und GLP-zertifiziert** sowie **FDA registriert** und wiederholt **erfolgreich inspiziert**. Mit den zuständigen Behörden im In- und Ausland arbeiten wir z. T. seit Jahrzehnten vertrauensvoll zusammen. Auch in regelmäßigen Kundenaudits belegen wir die Einhaltung sämtlicher erforderlichen Maßgaben im pharmazeutischen Umfeld.

Wir verfügen über die Erlaubnis zum Umgang mit Betäubungsmitteln und Grundstoffen sowie zum Betrieb einer gentechnischen Anlage der Sicherheitsstufen 1 und 2 (projektbezogen, nach Absprache). Darüber hinaus haben wir den Umgang mit Krankheits- und Tierseuchenerregern bei den Behörden angezeigt.

Im Folgenden finden Sie eine Übersicht über unsere Dienstleistungen inklusive orientierender Grundkosten. Alle ausgewiesenen Preise verstehen sich netto zzgl. der gesetzlichen MwSt. von zurzeit 19 %. Mit dem Erscheinen dieses Leistungsverzeichnisses verlieren vorhergehende Versionen ihre Gültigkeit. Preisänderungen, Irrtümer und technische Änderungen vorbehalten.

Gerne erstellen wir Ihnen produkt- und projektspezifische Angebote, die selbstverständlich mengenspezifische Synergieeffekte im Rahmen von Kombinations- oder Staffelpreisen berücksichtigen.

Testen Sie uns!

**UNSERE LEISTUNG – IHR VORTEIL**

# INHALT

## 1. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Seiten 4-15

- Prüfung auf mikrobielle Reinheit bei nicht sterilen Produkten
- Identifizierung von Keimen
- Prüfung auf Sterilität
- Prüfung von Bioindikatoren
- Prüfung auf Bakterien-Endotoxine im LAL-Test
- Mikrobiologische Gehalts- bzw. Aktivitätsbestimmung von Antibiotika
- Prüfung auf ausreichende Konservierung (Konservierungsmittel-Belastungstest)
- Betriebshygienische Untersuchungen vor Ort
- Sonstige mikrobiologische Untersuchungen

## 2. ANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Seiten 16-21

- Chemische und physikalische Untersuchungen
  - Probenvorbereitung
  - Chromatographie
  - Spektroskopie / Spektrometrie
  - Elektrochemische Untersuchungen und Titration
  - Physikalische Untersuchungen
  - Gesamter organischer Kohlenwasserstoff (TOC)
  - Visuelle Prüfungen
  - Prüfung auf Partikel
- Spezielle Pharmazeutische Untersuchungen
  - Pharmazeutische Qualitätskontrolle und Entwicklung im Rahmen der In-Prozess-Kontrolle, Freigabe- und Stabilitätsuntersuchung
  - Stabilitätsstudien (Einlagerung und Prüfung)
  - Pharmazeutische Entwicklung
  - Photostabilitätstestung
  - Pharmazeutische Zulassung, Gutachten
- Untersuchungen gemäß Richtlinien der Guten Laborpraxis (GLP)

## 3. MOLEKULARBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Seiten 22-24

- Nachweis auf Mykoplasmen
- Nachweis biologischer Kontaminationen
- Gehalts- und Identitätsbestimmung von Nukleinsäuren
- Biologische Aktivitätsbestimmung
- Proteinanalytik
- Nachweis von Host Cell Proteinen oder Rest-DNA-Gehalt
- Nachweis kleiner Moleküle
- Identifizierung und Nachweis von Pflanzen, Tierarten, Bakterien und Pilzen

## 4. KOMPETENZZENTRUM FÜR DIE IDENTIFIZIERUNG VON MIKROORGANISMEN

Seiten 25-26

## 5. ALLGEMEINE ZUSATZKOSTEN

Seite 27

## 6. PRÜFAUFTRAG

Seite 28

# 1. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

<b>1.1</b>	<b>PRÜFUNG AUF MIKROBIELLE REINHEIT BEI NICHT STERILEN PRODUKTEN</b>	Seite 5
	1.1.1 Zählung vermehrfähiger Mikroorganismen (Gesamtkeimzahl/Bioburden)	
	1.1.2 Nachweis spezifizierter Mikroorganismen über Anreicherungsverfahren	
	1.1.3 Prüfung gemäß Akzeptanzkriterien der Ph. Eur., Kapitel 5.1.4	
	1.1.4 Prüfung pflanzlicher Arzneimittel zur oralen Anwendung gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.12 und 2.6.31 sowie den Akzeptanzkriterien Kapitel 5.1.8	
	1.1.5 Zusatzkosten im Rahmen der Prüfung auf mikrobielle Reinheit	
	1.1.6 Produktspezifische Validierung der Prüfverfahren	
<b>1.2</b>	<b>IDENTIFIZIERUNG VON KEIMEN</b>	Seite 8
<b>1.3</b>	<b>PRÜFUNG AUF STERILITÄT</b>	Seite 8
	1.3.1 Membranfiltermethode	
	1.3.2 Direktbeschickungsmethode	
	1.3.3 Zusatzkosten für die Prüfung auf Sterilität	
	1.3.4 Produktspezifische Validierung der Prüfverfahren	
<b>1.4</b>	<b>PRÜFUNG VON BIOINDIKATOREN</b>	Seite 10
<b>1.5</b>	<b>PRÜFUNG AUF BAKTERIEN-ENDOTOXINE IM LAL-TEST</b>	Seite 10
	1.5.1 Gelclot- und kinetisch-turbidimetrische Methoden	
	1.5.2 Kinetisch-chromogene Methode	
	1.5.3 Zusatzkosten für den LAL-Test	
	1.5.4 Produktspezifische Validierung der Prüfverfahren	
<b>1.6</b>	<b>MIKROBIOLOGISCHE GEHALTS- BZW. AKTIVITÄTSBESTIMMUNG VON ANTIBIOTIKA</b>	Seite 11
<b>1.7</b>	<b>PRÜFUNG AUF AUSREICHENDE KONSERVIERUNG (KONSERVIERUNGSMITTEL-BELASTUNGSTEST)</b>	Seite 12
	1.7.1 Prüfung gemäß USP, Kapitel <51> in der aktuellen Version	
	1.7.2 Prüfung gemäß Ph. Eur., Kapitel 5.1.3 in der aktuellen Version	
	1.7.3 Prüfung gemäß DIN ISO EN 11930	
	1.7.4 Zusatzkosten für den Konservierungsmittel-Belastungstest	
	1.7.5 Produktspezifische Validierung der Prüfverfahren	
<b>1.8</b>	<b>BETRIEBSHYGIENISCHE UNTERSUCHUNGEN VOR ORT</b>	Seite 13
<b>1.9</b>	<b>SONSTIGE MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN</b>	Seite 14

# 1.1 PRÜFUNG AUF MIKROBIELLE REINHEIT BEI NICHT STERILEN PRODUKTEN

## 1.1.1 ZÄHLUNG VERMEHRUNGSFÄHIGER MIKROORGANISMEN (GESAMTKEIMZAHL/BIOBURDEN)

Durchführung gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.12 sowie USP, Kapitel <61> in der jeweils aktuellen Version

### Grundpreise

Plattenguss-, Ausspatel- oder Spiralplattenverfahren:

TAMC (Total Aerobic Microbial Count) mit max. 2 Produktverdünnungen .....

TYMC (Total Yeasts/Moulds Count) mit max. 2 Produktverdünnungen .....

Kombination TAMC und TYMC .....

Jede weitere Produktverdünnung in der gleichen Prüfung .....

benötigte Probenmenge: mindestens 10 g oder ml

Membranfiltrationsverfahren ohne zusätzliche Spülung der Membranfilter:

TAMC (Total Aerobic Microbial Count) mit max. 1 Produktverdünnung .....

TYMC (Total Yeasts/Moulds Count) mit max. 1 Produktverdünnung .....

Kombination TAMC und TYMC .....

Jede weitere Produktverdünnung in der gleichen Prüfung .....

benötigte Probenmenge: mindestens 10 g oder ml

### Zusatzkosten

MPN-Methode .....

Membranfiltrationsverfahren inkl. Spülung der Membranfilter

je Membranfilter mit 100 ml Spülvolumen .....

Membranfiltrationsverfahren inkl. Spülung der Membranfilter

je Membranfilter mit 3 x 100 ml Spülvolumen .....

Quantitativer Nachweis von obligat anaeroben Keimen .....

Die Prüfung zum Nachweis von obligat anaeroben Keimen erfolgt vor und nach Hitzebehandlung (80 °C, 10 Min.) einer Prüflösung oder Produktverdünnung.

## 1.1.2 NACHWEIS SPEZIFIZierter MIKROORGANISMEN ÜBER ANREICHERUNGSVERFAHREN

Durchführung gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.13 sowie USP, Kapitel <62> in der jeweils aktuellen Version

### Grundpreis

Nachweis von *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spezie*s und

*E. coli* sowie sonstiger gramnegativer galletoleranter Enterobacteriaceae

in 1 g/ml bzw. 10 g/ml

zusammen .....

### Kombinationspreise

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) sowie qualitativer Nachweis der spezifischen

Mikroorganismen (Gesamtanlage gemäß Positionen 1.1.1 und 1.1.2) ..... )<sup>1</sup>

..... )<sup>2</sup>

benötigte Probenmenge: mindestens 30 g oder ml

In den Kombinationspreisen sind alle Prüfparameter für die jeweiligen Darreichungsformen bzw. Anwendungsgebiete nach den Akzeptanzkriterien der Ph. Eur., Kapitel 5.1.4 enthalten.

1 Keimzahlbestimmung (TAMC und TYMC) mittels Plattenguss-, Ausspatel- oder Spiralplattenverfahren

2 Keimzahlbestimmung mittels Membranfiltrationsverfahren inkl. Spülung der Membranfilter mit 1 x 100 ml Waschflüssigkeit

### 1.1.3 PRÜFUNG GEMÄß AKZEPTANZKRITERIEN DER PH. EUR., KAPITEL 5.1.4

#### Grundpreise

Zubereitungen zur rektalen Anwendung (benötigte Probenmenge: mind. 10 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC)

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Zubereitungen zur Anwendung in/auf Mundhöhle, Zahnfleisch, Haut, Nase, Ohr

(benötigte Probenmenge: mind. 10 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC)

sowie Nachweis von *P. aeruginosa* und *S. aureus* in 1 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Wässrige und nicht wässrige Oralia (benötigte Probenmenge: mind. 10 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) sowie Nachweis von *E. coli* in 1 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Oralia mit Rohmaterialien natürlicher Herkunft (benötigte Probenmenge: mind. 30 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) sowie qualitativer Nachweis von

Salmonellen in 10 g/ml sowie *E. coli*, *S. aureus* und der quantitativen

Bestimmung der gramnegativen, galletoleranten Bakterien in 1 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Zubereitungen zur vaginalen Anwendung (benötigte Probenmenge: mind. 10 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC)

sowie Nachweis von *P. aeruginosa*, *S. aureus* und *C. albicans* in 1 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Inhalativa (benötigte Probenmenge: mind. 20 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) sowie Nachweis von

*P. aeruginosa*, *S. aureus* und der gramnegativen, galletoleranten Bakterien in 1 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Transdermale Pflaster (benötigte Probenmenge: mind. 10 Pflaster)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) mittels Membranfiltration

sowie qualitativer Nachweis von *P. aeruginosa* und *S. aureus* in 1 g/ml

.....

Qualitativer Nachweis von obligat anaeroben Keimen in 1 g/ml

Die Prüfung zum Nachweis von obligat anaeroben Keimen erfolgt vor und nach Hitzebehandlung

(80 °C, 10 Min.) einer Prüflösung oder Produktverdünnung über Anreicherungsverfahren

.....

Zusätzliche Prüfung oder andere Kombinationen spezifizierter Mikroorganismen

Bei gleichzeitiger Prüfung oben genannter Kombinationen, je spezifiziertem Keim .....

Bei individueller Prüfung ohne Keimzahlbestimmung, je spezifiziertem Keim .....

1 Keimzahlbestimmung (TAMC und TYMC) mittels Plattenguss-, Ausspatel- oder Spiralplattenverfahren

2 Keimzahlbestimmung mittels Membranfiltrationsverfahren inkl. Spülung der Membranfilter mit 1 x 100 ml Waschflüssigkeit

### 1.1.4 PRÜFUNG VON PFLANZLICHEN ARZNEIMITTELN ZUR ORALEN ANWENDUNG GEMÄß PH. EUR., KAPITEL 2.6.12 UND 2.6.31 SOWIE DEN AKZEPTANZKRITERIEN KAPITEL 5.1.8

**Kategorie A-Produkte** (benötigte Probenmenge: mind. 35 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) sowie quantitativer Nachweis von *E. coli* in 1 g/ml und qualitativer Nachweis von Salmonellen in 25 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

**Kategorie B- und C-Produkte** (benötigte Probenmenge: mind. 45 g oder ml)

Zählung der Mikroorganismen (TAMC und TYMC) sowie qualitativer Nachweis von *E. coli* in 1 g/ml, Salmonellen in 25 g/ml und quantitativer Nachweis der gramnegativen, galletoleranten Bakterien in 1 g/ml

..... )<sup>1</sup>  
 ..... )<sup>2</sup>

Die o.g. Preise verstehen sich ohne die Identifizierung gewachsener Kolonien. Alle im Rahmen der Anreicherungsverfahren nachgewiesenen Keime werden nach Stand der Technik identifiziert (siehe Abschnitt 1.2 Identifizierung von Keimen), um dem Auftraggeber ein umfassendes, GMP-gerechtes Bild des mikrobiellen Status zu ermöglichen. Auf Wunsch des Auftraggebers werden darüber hinaus auch Identifizierungen von Keimen aus Keimzahlbestimmungen durchgeführt. Die o. g. Preise beziehen sich auf die Durchführung der Prüfungen nach den in den Pharmakopöen festgelegten Methoden.

Eine produktspezifische Validierung ist in den Preisen nicht enthalten und wird nur nach Beauftragung durchgeführt. Die Überprüfung der Richtigkeit bzw. die Eignung des Prüfverfahrens ist nach Ph. Eur. und USP für jede Formulierung mit unterschiedlicher Zusammensetzung vorgeschrieben.

### 1.1.5 ZUSATZKOSTEN IM RAHMEN DER PRÜFUNG AUF MIKROBIELLE REINHEIT

Besondere Probenaufarbeitungen

z. B. Emulgierung in Tween® 80, Ultraschallbehandlung, Ultra-Thurrax®, Stomacher®, Tablettenmühle etc. für jede eingewogene Probe .....

pH-Wert-Einstellung der Stammlösungen

für jede Produktverdünnung bzw. Stammlösung .....

Von den Pharmakopöen abweichende größere Puffer- und Nährmedienvolumina (z. B. 500 ml bis maximal 1.000 ml) bei Modifizierung der Verfahren nach durchgeführter Validierung je Behältnis .....

Zusätzliche Einwaagen

je Einwaage .....

Arbeiten mit hochwirksamen und toxischen Substanzen

(z. B. Hormone, Zytostatika, Betäubungsmittel, KMR-Substanzen etc.)

je Prüfung .....

Prüfungen gemäß validierter Methoden mit erhöhtem Aufwand ..... auf Anfrage nach Angebot

### 1.1.6 PRODUKTSPEZIFISCHE VALIDIERUNG DER PRÜFVERFAHREN

in Abhängigkeit von Prüfverfahren, Akzeptanzkriterien und Produkt ..... auf Anfrage nach Angebot  
 Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen auf Anfrage ein auf jede Fragestellung individuell abgestimmtes Angebot.

1 Keimzahlbestimmung (TAMC und TYMC) mittels Plattenguss-, Ausspatel- oder Spiralplattenverfahren

2 Keimzahlbestimmung mittels Membranfiltrationsverfahren inkl. Spülung der Membranfilter mit 1 x 100 ml Waschflüssigkeit

## 1.2 IDENTIFIZIERUNG VON KEIMEN

Koloniemorphologische Identifizierung bis zur Familie bzw. Gattung  
im Rahmen der Prüfung auf mikrobielle Reinheit gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.13

.....  
zusätzlich: Gram-Färbung .....  
zusätzlich: Katalase-Test, Oxidase-Test, Aminopeptidase .....

Identifizierung bis zur Spezies  
im Rahmen der Prüfung auf mikrobielle Reinheit gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.13

.....  
mittels MALDI TOF .....  
mittels biochemischer Reaktionen (API®) .....

Identifizierung von Keimisolaten auf eingesandten Agarmedien

.....  
mittels MALDI TOF .....  
mittels biochemischer Reaktionen (API®) .....

Identifizierung bis zur Spezies

.....  
mittels molekularbiologischer Methoden (PCR/Sequenzierung) ..... auf Anfrage nach Angebot

In den genannten Preisen zur Keimidentifizierung ist das Anlegen von maximal zwei Subkulturen zur Herstellung von Reinkulturen und Reinheitskontrollen bei den üblichen Inkubationstemperaturen 20-25 °C, 30 °C oder 30-35 °C enthalten.

Weitere eventuell erforderliche Subkulturen bei Nicht-Wachstum, zur Überprüfung der Reinheitskontrolle oder zur Überprüfung koloniemorphologisch nicht eindeutig identifizierter Keimisolate vor der Identifizierung

.....  
je Subkultur .....

## 1.3 PRÜFUNG AUF STERILITÄT

Durchführung gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.1 sowie USP, Kapitel <71> in der jeweils aktuellen Version. Die Durchführung der Prüfungen erfolgt in Steriltest-Isolatoren.

### 1.3.1 MEMBRANFILTERMETHODE

Prüfung von 1 bis max. 20 Einzelbehältnissen, ohne Spülung der Membranfilter

2 Nährmedien, Bebrütungszeit 14 Tage

.....  
je Prüfung .....

Ab 21 bis max. 40 Behältnisse zusätzlich

.....  
je Prüfung .....

### 1.3.2 DIREKTBECHICKUNGSMETHODE

Nährmedienvolumina 200 ml, Verhältnis Probe/Nährmedium 1:10 bei flüssigen Formulierungen,  
1:100 bei festen, nicht löslichen Zubereitungen

.....  
2 Nährmedien, Bebrütungszeit 14 Tage .....

Mehrfachprüfungen zur Einhaltung der Mindestprobenvolumina pro Nährmedium

.....  
jeder weitere Ansatz mit 2 Nährmedien innerhalb der gleichen Prüfung .....



### 1.3.3 ZUSATZKOSTEN FÜR DIE PRÜFUNG AUF STERILITÄT

Spülung beider Membranfilter zur Hemmstoffentfernung  
 mit jeweils 3 x 50 ml (3 x 100 ml je Prüfung) .....  
 mit jeweils 3 x 100 ml (3 x 200 ml je Prüfung) .....  
 mit jeweils 5 x 100 ml (5 x 200 ml je Prüfung) .....

Lösen von Lyophilisaten, Pulvern u. ä. (bis 20 Probengefäße)  
 in Abhängigkeit vom Volumen .....  
 für jedes weitere Probenbehältnis zusätzlich .....

Penicillinase-Behandlung ..... auf Anfrage nach Angebot

Herstellung von Mischmustern bei Cremes und Augensalben  
 aus maximal 10 Tuben ..... auf Anfrage nach Angebot

Größere Nährmedienvolumina (> 200 ml bis max. 2.000 ml) für 2 Nährmedien  
 ..... auf Anfrage nach Angebot

Nachweis von Keimwachstum bei substanzialer Trübung am Ende der Sterilitätsprüfung  
 durch Überführung von Aliquots aus den Nährbouillons in frische Bouillons  
 je Prüfung .....

Subkulturen aus den Nährmedien am Ende der Sterilitätsprüfung  
 mittels Ösenausstrich bei Verdacht auf Keimwachstum  
 je Prüfung .....

Identifizierung von Keimisolaten bei positivem Steriltest .....

Arbeiten mit hochwirksamen und toxischen Substanzen  
 (z. B. Hormone, Zytostatika, Betäubungsmittel, KMR-Substanzen etc.)  
 je Prüfung .....

Prüfungen gemäß validierter Methoden mit erhöhtem Aufwand ..... auf Anfrage nach Angebot

Prüfung auf Gasdichtigkeit von Primärbehältnissen während der  
 Wasserstoffperoxidsterilisation im Isolator ..... auf Anfrage nach Angebot

#### Anmerkungen zur Prüfung auf Sterilität

In den Preisen ist die chargenspezifische Überprüfung und Dokumentation der verwendeten Nährmedien und Lösungen auf Sterilität und der Wachstumseigenschaften ebenso enthalten wie das während jeder Isolator-Kampagne durchgeführte mikrobiologische Umgebungsmonitoring mit Sedimentationsplatten, Abklatschplatten und eine aktive Luftkeimzahlbestimmung.

Die o. g. Preise beziehen sich auf die Durchführung der Prüfungen nach den in den Pharmakopöen festgelegten Methoden. Eine produktspezifische Validierung der Sterilitätsprüfungen ist in den Preisen nicht enthalten und wird nur nach Beauftragung durchgeführt. Die Überprüfung der Richtigkeit bzw. die Eignung des Prüfverfahrens ist nach Ph. Eur. und USP für jede Formulierung mit unterschiedlicher Zusammensetzung vorgeschrieben.

### 1.3.4 PRODUKTSPEZIFISCHE VALIDIERUNG DER PRÜFVERFAHREN

in Abhängigkeit vom Prüfverfahren und Produkt ..... auf Anfrage nach Angebot  
 Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen auf Anfrage ein auf jede Fragestellung individuell abgestimmtes Angebot.

## 1.4 PRÜFUNG VON BIOINDIKATOREN

Prüfung auf Sterilität (z. B. bei Überprüfung des Sterilisationserfolges)

ein Bioindikator + Positivkontrolle .....

Jeder weitere Bioindikator gleichzeitig bei Ergebnisdarstellung

in einem Sammelbefund .....

Quantitative Bestimmung von Sporen auf Sporenstreifen, Disks und in Sporensuspensionen. Individuelle Prüfung von 4 Einheiten.

### in Anlehnung an USP

Herstellung und Prüfung **einer** Verdünnungsreihe in dezimaler Reihenfolge

je Einheit .....

### gemäß USP

Herstellung und Prüfung **von zwei** Verdünnungsreihen in dezimaler Reihenfolge

je Einheit .....

## 1.5 PRÜFUNG AUF BAKTERIEN-ENDOTOXINE IM LAL-TEST

Durchführung gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.14 und USP, Kapitel <85> in der jeweils aktuellen Version

### 1.5.1 GELCLOT- UND KINETISCH-TURBIDIMETRISCHE METHODEN

Eine Probe bzw. eine hergestellte Prüflösung der zu prüfenden Zubereitungen

bis zur maximal zulässigen Verdünnung (MVZ)

als Einzelmuster oder als Mischmuster Anfang/Mitte/Ende .....

Jede weitere Verdünnung innerhalb der gleichen Prüfserie auf gleicher Platte

oder gegen gleiche Standardreihe .....

### 1.5.2 KINETISCH-CHROMOGENE METHODE

Eine Probe bzw. eine hergestellte Prüflösung der zu prüfenden Zubereitungen

bis zur maximal zulässigen Verdünnung (MZV)

als Einzelmuster oder als Mischmuster Anfang/Mitte/Ende .....

Jede weitere Verdünnung innerhalb der gleichen Prüfserie auf gleicher Platte .....

Alle Prüfungen gemäß den Anforderungen der aktuellen Pharmakopöen inklusive Standardreihen, Negativkontrollen mit Wasser-LAL/Puffer in Doppelbestimmung, Positivkontrollen mit Wasser-LAL/Puffer jeweils in Doppelbestimmung, Positivkontrollen für jede gemessene Prüflösung jeweils in Doppelbestimmung.

### 1.5.3 ZUSATZKOSTEN FÜR DEN LAL-TEST

Jede weitere Prüflösung bzw. Verdünnung mit neuer Standardreihe oder neuer Plattenbelegung .....

pH-Wert-Einstellung der Prüflösung .....

Verwendung von endotoxinfreiem Trispuffer zur Einstellung des pH-Wertes  
oder als Verdünnungsmedium der Prüflösung

je Prüflösung .....

pH-Wert-Überprüfung bei nicht produktspezifisch validiertem LAL-Testverfahren .....

Arbeiten mit hochwirksamen und toxischen Substanzen

(z. B. Hormone, Zytostatika, Betäubungsmittel, KMR-Substanzen etc.)

je Prüfung .....

### 1.5.4 PRODUKTSPEZIFISCHE VALIDIERUNG DER PRÜFVERFAHREN

in Abhängigkeit von Prüfverfahren und Produkt ..... auf Anfrage nach Angebot  
Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen auf Anfrage ein auf jede Fragestellung individuell  
abgestimmtes Angebot.

## 1.6 MIKROBIOLOGISCHE GEHALTS- BZW. AKTIVITÄTSBESTIMMUNG VON ANTIBIOTIKA

Durchführung gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.7.2 in der jeweils aktuellen Version, Agardiffusionsverfahren

Prüfung gegen offizielle Pharmakopöe- oder Arbeitsstandards des Auftraggebers inkl. Varianzanalyse  
Gehalt/Aktivität, Antibiotika als Wirksubstanz oder im Fertigprodukt

Einzelbestimmung .....

Mehrfachbestimmungen mit individuellen Probenaufarbeitungen

jede weitere zusätzliche Bestimmung .....

Kombinationspräparate gegen Mischstandards, je Antibiotikum ..... auf Anfrage nach Angebot

Arbeiten mit hochwirksamen und toxischen Substanzen

(z. B. Hormone, Zytostatika, Betäubungsmittel, KMR-Substanzen etc.)

je Prüfung .....

Prüfung von Kombinationspräparaten ..... auf Anfrage nach Angebot

#### Zusatzkosten

Extraktion von Antibiotika aus Salbengrundlagen und

sonstige aufwändige Probenaufarbeitungen .....

Berechnung der gewichteten Mittelwerte bei Mehrfachbestimmungen .....

Nicht aliquotierbare Referenzstandardsubstanzen (deklariert in IU/Behältnis bzw. µg/Behältnis)

je Standardsubstanz und Behältnis .....

#### Produktspezifische Validierung der Prüfverfahren gemäß ICH-Guidelines

Durchführung nach Kundenwunsch sowie in Abhängigkeit vom Produkt ..... auf Anfrage nach Angebot

# 1.7 PRÜFUNG AUF AUSREICHENDE KONSERVIERUNG (KONSERVIERUNGSMITTEL-BELASTUNGSTEST)

## 1.7.1 DURCHFÜHRUNG GEMÄß USP, KAPITEL <51> IN DER AKTUELLEN VERSION

5 Testkeime

für Produkte der Kategorie 1 .....

für Produkte der Kategorien 2-4 .....

## 1.7.2 DURCHFÜHRUNG GEMÄß PH. EUR., KAPITEL 5.1.3. IN DER AKTUELLEN VERSION

zu den relevanten Reisolierungszeitpunkten (s. u.) in Abhängigkeit vom Produkttyp

Parenteralia und Ophthalmika (4 Testkeime) .....

Oralia (5 Testkeime) .....

Topische Präparationen (4 Testkeime) .....

Die angegebenen Preise beziehen sich auf folgende Reisolierungszeitpunkte:

### Parenteralia, Ophthalmika:

Bakterien:  $t_0$ , 6 Std., 24 Std., 7 und 28 Tage

Pilze:  $t_0$ , 7, 14 und 28 Tage (entspricht den Anforderungen gemäß Kriterien A und B)

### Oralia:

Bakterien und Pilze:  $t_0$ , 14 und 28 Tage

### Topische Präparationen:

Bakterien:  $t_0$ , 48 Std., 7, 14 und 28 Tage

Pilze:  $t_0$ , 14 und 28 Tage (entspricht den Anforderungen gemäß Kriterien A und B)

## 1.7.3 DURCHFÜHRUNG GEMÄß DIN ISO EN 11930

auf Anfrage nach Angebot

## 1.7.4 ZUSATZKOSTEN FÜR DEN KONSERVIERUNGSMITTEL-BELASTUNGSTEST

Pro zusätzlichem Testkeim ..... auf Anfrage nach Angebot

Jeder weitere Reisolierungszeitpunkt zusätzlich zu den geforderten  
Reisolierungszeitpunkten .....

Aufwändige Probenaufarbeitung z. B. Emulgierung von Salben mit Tween® 80  
je Referenzkeim und Entnahmezeitpunkt .....

Modifizierte Tests ..... auf Anfrage nach Angebot

Arbeiten mit hochwirksamen und toxischen Substanzen  
(z. B. Hormone, Zytostatika, Betäubungsmittel, KMR-Substanzen etc.)  
.....

## 1.7.5 PRODUKTSPEZIFISCHE VALIDIERUNG DER PRÜFVERFAHREN

Produktspezifische Validierung der Prüfverfahren in Abhängigkeit vom Prüfverfahren,  
Produkt und der Produktkategorie..... auf Anfrage nach Angebot

Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen auf Anfrage ein auf jede Fragestellung individuell  
abgestimmtes Angebot.

### Zur besonderen Beachtung

Die unter den Positionen 1.1 bis 1.7 dargestellten Grundpreise für mikrobiologische Prüfungen gelten auf  
Basis der in den Pharmakopöen vorgegebenen Prüfverfahren, bei denen der Prüfaufwand annähernd  
abgeschätzt werden kann. In Abhängigkeit vom jeweiligen Prüfmuster kann es möglicherweise zu einem  
erhöhten Mehraufwand bei der Probenvorbereitung und Durchführung kommen.

Sofern dieser Mehraufwand im Vorfeld bekannt sein sollte oder auf Basis von Validierungs-  
untersuchungen offensichtlich wird, werden die eventuell anfallenden Mehrkosten dem Auftraggeber  
vorab mitgeteilt. Dies gilt in gleicher Weise für die Prüfung nach zusätzlichen Spezifikationen, die in  
diesem Leistungsverzeichnis nicht abgebildet sind.

Sprechen Sie uns hierzu einfach an, wir beraten Sie gerne. Gerne senden wir Ihnen auf Anfrage für jede  
Fragestellung ein individuell abgestimmtes Angebot zu. In Abhängigkeit vom beauftragten Mengengerüst  
bieten wir unseren Kunden auch Rabatte in Form einer Jahresrückvergütung an.

## 1.8 BETRIEBSHYGIENISCHE UNTERSUCHUNGEN VOR ORT

Probennahme und Durchführung von Luftkeimzahlbestimmungen mittels RCS® Plus Luftkeimsammler,  
Auslegung von Sedimentationsplatten und Durchführung von Oberflächen-Abklatschtests mittels  
Rodac®-Platten sowie Swab-Tests inklusive Bereitstellung der Nährmedien durch BioChem.

### An- und Rückfahrt

zum Stundensatz von .....  
je gefahrener km .....

### Probenahme vor Ort

zum Stundensatz von .....

### Bebrütung und Auswertung von Luftkeimsammelstreifen, Sedimentationsplatten, Rodac®-Platten

je Luftkeimstreifen bzw. Platte ..... auf Anfrage nach Angebot

je Swab-Test ..... auf Anfrage nach Angebot

### Zusatzkosten

Identifizierung von Keimisolaten ..... Kosten gemäß Position 1.2

Verleih des Luftkeimsammelgerätes inklusive Versandtag und Tag der Rückgabe

je Tag ..... auf Anfrage nach Angebot

Bereitstellung von Nährmedien für das Umgebungsmonitoring ..... auf Anfrage nach Angebot

## 1.9 SONSTIGE MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Trinkwasseruntersuchungen nach Trinkwasserverordnung (TrinkwV) Bestimmung der Gesamtkeimzahl bei 22 °C ± 2 °C und bei 36 °C ± 2 °C. Prüfung auf <i>E. coli</i> , coliforme Keime, Fäkalenterokokken, je Probe .....	
Prüfung auf <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. perfringens</i> und <i>Legionella spp.</i> .....	auf Anfrage nach Angebot
Bestimmung der minimalen Hemmstoffkonzentration .....	auf Anfrage nach Angebot
Prüfung auf Bakterizidie und Fungizidie .....	auf Anfrage nach Angebot
Mikrobiologische Qualifizierung von Prozessen, z. B. von Sterilisationsverfahren und Endotoxinanreicherung .....	auf Anfrage nach Angebot
Desinfektionsmittelprüfungen unter praxisnahen Bedingungen .....	auf Anfrage nach Angebot
Simulierte mikrobiologische in use-Stabilitätstests .....	auf Anfrage nach Angebot
Mikrobiologische Container Closure Integrity Tests .....	auf Anfrage nach Angebot
Wachstumskontrollen von Nährmedien mit Testkeimen der Pharmakopoen, in Abhängigkeit vom Testkeim, Anzahl der Testkeime und gleichzeitig beauftragter Prüfungen je Testkeim .....	
Media Fills: Einlagerung, Bebrütung, Auswertung, Überprüfung der Wachstumseigenschaften, in Abhängigkeit von der Anzahl einzulagernder Behältnisse .....	auf Anfrage nach Angebot

### Prüfung von Medizinprodukten

Bioburden, Sterilität, Bakterien-Endotoxine und eine Vielzahl weiterer Fragestellungen mit mikrobiologischem Hintergrund. Prüfung in Abhängigkeit von der Produktgeometrie, Prüfverfahren und Anzahl .....	auf Anfrage nach Angebot
--	--------------------------

### Sonstige Serviceleistungen

Versand von Nährmedien oder Probenbehältnissen .....	
Versand von bewachsenen Nährmedien .....	auf Anfrage nach Angebot

### Prüfberichte/Validierungsdokumente

Erstellung von Zweitschriften von Prüfberichten oder neuen Versionen, sofern nicht durch BioChem verschuldet, je Seite .....	
Übersetzung von Prüfberichten oder bestehenden Validierungsberichten von Deutsch in Englisch oder umgekehrt, je angefangene Stunde .....	
Erstellung von Validierungsdokumenten Version 02 bzw. größer, sofern nicht durch BioChem verschuldet, je angefangene Stunde .....	

### Arbeiten an Wochenenden (samstags/sonntags) oder Feiertagen

Auswertung von Ergebnissen an einem Samstag durch einen Mitarbeiter bei einem mittleren Arbeitsaufwand bis max. 3 Stunden .....	
Auswertung von Ergebnissen an Sonn- oder Feiertagen durch einen Mitarbeiter bei einem mittleren Arbeitsaufwand bis max. 3 Stunden .....	
Durchführung von Prüfungen an einem Samstag durch zwei Mitarbeiter bei einem mittleren Arbeitsaufwand bis max. 3 Stunden, zusammen .....	
Durchführung von Prüfungen an Sonn- oder Feiertagen durch zwei Mitarbeiter bei einem mittleren Arbeitsaufwand bis max. 3 Stunden, zusammen .....	

Die in diesem Leistungsverzeichnis dargestellten mikrobiologischen Prüfungen stellen im Wesentlichen die Prüfungen dar, die im Rahmen der pharmazeutischen Qualitätskontrolle nach den derzeit aktuellen Pharmakopöen und anderer Richtlinien gefordert sind. Eine Vielzahl darüber hinaus in unserem Labor möglicher mikrobiologischer Prüfungen mit unterschiedlichsten Fragestellungen haben wir in diesem Leistungsverzeichnis nicht abgebildet. Die angegebenen Preise verstehen sich für validierte Prüfmethode. Für nicht validierte Prüfmethode fallen Zusatzkosten an.

Gerne bieten wir Ihnen auf Anfrage weitere Untersuchungen mit mikrobiologischen Fragestellungen an. Sprechen Sie uns an.

## 2. ANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

### 2.1 CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE UNTERSUCHUNGEN

Seite 17

#### 2.1.1 Probenvorbereitung

#### 2.1.2 Chromatographie

- 2.1.2.1 Dünnschichtchromatographie (DC)
- 2.1.2.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)
- 2.1.2.3 Ionenchromatographie (IC)
- 2.1.2.4 Kapillargaschromatographie (GC)
- 2.1.2.5 Spezielle chromatographische Methoden

#### 2.1.3 Spektroskopie/Spektrometrie

- 2.1.3.1 UV/VIS-Spektroskopie/-Photometrie
- 2.1.3.2 Infrarotspektroskopie (FT-IR)
- 2.1.3.3 Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)
- 2.1.3.4 Induktive gekoppelte Plasma Massenspektrometrie (ICP-MS)

#### 2.1.4 Elektrochemische Untersuchungen und Titration

#### 2.1.5 Physikalische Untersuchungen

#### 2.1.6 Gesamter organischer Kohlenwasserstoff (TOC)

#### 2.1.7 Visuelle Prüfungen

#### 2.1.8 Prüfung auf Partikel

#### 2.1.9 Weitere Untersuchungen auf Anfrage

### 2.2 SPEZIELLE PHARMAZEUTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Seite 19

#### 2.2.1 Pharmazeutische Qualitätskontrolle und Entwicklung

**im Rahmen der In-Prozess-Kontrolle, Freigabe- und Stabilitätsuntersuchung**

- 2.2.1.1 Prüfungen nach einer Monographie
- 2.2.1.2 Methodenentwicklung, Validierung, Methodentransfer
- 2.2.1.3 Technologische Kennzahlen fester Arzneiformen
- 2.2.1.4 Gleichförmigkeit der Masse/des Gehalts
- 2.2.1.5 Wirkstofffreisetzung
- 2.2.1.6 Wasser für pharmazeutische Zwecke

#### 2.2.2 Stabilitätsstudien (Einlagerung und Prüfung)

#### 2.2.3 Pharmazeutische Entwicklung

#### 2.2.4 Photostabilitätstestung

#### 2.2.5 Pharmazeutische Zulassung, Gutachten

### 2.3 UNTERSUCHUNGEN GEMÄSS RICHTLINIEN DER GUTEN LABORPRAXIS (GLP)

Seite 21



## 2.1 CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE UNTERSUCHUNGEN

### 2.1.1 PROBENVORBEREITUNG

Folgende Probenaufarbeitungstechniken sind bei BioChem standardmäßig etabliert:

- Herstellen von Proben-, Standard- bzw. Referenzlösungen
- Mechanische Probenvorbereitung, z. B. Zerkleinern, Waschen, Homogenisieren, Umkristallisation
- Einengen von Lösungen mittels Rotationsverdampfer
- Destillation
- Extraktion
- Festphasenextraktion
- Filtration
- Veraschung
- Trocknung
- Aufschluss, z. B. geschlossener Aufschluss, offener Aufschluss, Mikrowellenaufschluss
- Säulenchromatographische Aufarbeitung
- Probenvorbereitung zur Chromatographie
- Derivatisierung
- Herstellen von Mischproben etc.

Die Kosten werden nach Aufwand kalkuliert. Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen auf Anfrage ein auf jede Fragestellung individuell abgestimmtes Angebot.

### 2.1.2 CHROMATOGRAPHIE

#### 2.1.2.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Inklusive photographischer Dokumentation

DC-Identitätsprüfung .....	
DC-Reinheitsprüfung (semiquantitativ), Limittest .....	
Anwendung spezieller Sprühreagenzien .....	auf Anfrage nach Angebot
DC-Gehaltsbestimmung .....	auf Anfrage nach Angebot <sup>1</sup>

#### 2.1.2.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Detektion: UV-VIS, Dioden Array Detektor (DAD), Brechungsindex (RI),

Fluoreszenzdetektor und Lichtstredetektor (ELSD)

HPLC-Identitätsprüfung .....	
HPLC-Identitäts-/Gehaltsprüfung .....	
HPLC-Reinheitsprüfung/Verwandte Substanzen .....	

#### 2.1.2.3 Ionenchromatographie (IC)

Leitfähigkeitsdetektion; Anionen/Kationen mit/ohne Suppressor-Technologie

IC-Identitätsprüfung .....	
IC-Identitäts-/Gehaltsprüfung .....	
IC-Reinheitsprüfung .....	

#### 2.1.2.4 Kapillargaschromatographie (GC)

Detektion: Flammenionisationsdetektion (FID), Elektroneneinfang-Detektion (ECD), Phosphor-Stickstoff-Detektion (PND), Wärmeleitfähigkeitsdetektion (WLD bzw. TCD)

Trärgase: Helium, Wasserstoff. Make up-Gase: Helium, Stickstoff

Probenaufgabesysteme: flüssig: Autosampller oder manuell; gasförmig: Headspace

<sup>1</sup> Prüfungen werden bei einem Partnerlabor durchgeführt

GC-Gehaltsbestimmung .....	
GC-Limittest .....	
GC-Prüfung auf verwandte Substanzen .....	
GC-Prüfung auf Restlösemittel .....	
GC-Fettsäurezusammensetzung .....	
GC-Ethylenoxid- (EO)/Dioxan-Bestimmung .....	
GC-Restsauerstoffbestimmung .....	
GC-Ethylenoxid- (EO)/Ethylenchlorhydrin- (ECH)/Ethylenglykol- (EG) Bestimmung .....	
.....	auf Anfrage nach Angebot
Detektion: Massenspektrometrie (MS) .....	auf Anfrage nach Angebot <sup>1</sup>

#### 2.1.2.5 Spezielle chromatographische Methoden

Chromatographische Enantiomeren-Trennungen .....	auf Anfrage nach Angebot
--	--------------------------

### 2.1.3 SPEKTROSKOPIE/SPEKTROMETRIE

#### 2.1.3.1 UV/VIS-Spektroskopie/-Photometrie

UV/VIS-Identitätsprüfung .....	
UV/VIS-Gehaltsbestimmung .....	

#### 2.1.3.2 Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Messung: flüssig oder fest/KBr-Pressling oder über ATR	
FT-IR-Identitätsprüfung: KBr-Pressling .....	
Film .....	
Messung mittels automatischem Labor-Refraktometer ATR .....	
FT-IR quantitativ .....	

#### 2.1.3.3 Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

AAS Flamme, Graphitrohr oder Kaltdampf-/Hydridtechnik .....	auf Anfrage nach Angebot
Anwendung zusätzlicher Spezialtechniken und	
Aufarbeitungsschritte bei Störung durch die Probenmatrix .....	auf Anfrage nach Angebot

#### 2.1.3.4 Induktiv gekoppelte Plasma Massenspektrometrie (ICP-MS)

qualitative und quantitative Bestimmung/	
Identitäts-, Gehalts-, Reinheits- und Rückstandsanalytik .....	auf Anfrage nach Angebot
Anwendung zusätzlicher Aufarbeitungsschritte	
bei Störung durch die Probenmatrix .....	auf Anfrage nach Angebot

### 2.1.4 ELEKTROCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN UND TITRATION

pH-Wert (potentiometrisch) .....	
Ionen mit Selektivelektrode .....	
Konduktometrie (Leitfähigkeit) .....	
Titration (visuelle Endpunktbestimmung) .....	
Titration (potentiometrisch) .....	
Wassergehalt nach Karl Fischer (volumetrisch) .....	

### 2.1.5 PHYSIKALISCHE UNTERSUCHUNGEN

Polarimetrie, spez. Drehung bei 589 nm .....	
Refraktometrie, Brechungsindex bei 20 °C .....	

<sup>1</sup> Prüfungen werden bei einem Partnerlabor durchgeführt

Gravimetrie bis Gewichtskonstanz (z. B. Trocknungsverlust) .....	
Dichte mittels Densimeter (Oszillationsmessung) .....	
Dichte mittels Pyknometer – Flüssigkeiten .....	
Schmelzpunkt/Erstarrungsbereich .....	
Siedepunkt .....	
Viskosität nach Ubbelohde .....	
Viskosität mittels Rotationsviskosimeter (Spindel) .....	
Oberflächenspannung .....	
Osmolalität (mittels Gefrierpunktniedrigung) .....	
Osmolalität (mittels Dampfdruckosmometer) .....	
Konsistenz (Mikro-Penetrometer) .....	

## 2.1.6 GESAMTER ORGANISCHER KOHLENWASSERSTOFF (TOC)

Gesamter organischer Kohlenstoff (TOC) .....	
zusätzliche Aufarbeitungsschritte .....	auf Anfrage nach Angebot

## 2.1.7 VISUELLE PRÜFUNGEN

Klarheit und Opaleszenz von Lösungen .....	
Färbung von Lösungen .....	

## 2.1.8 PRÜFUNG AUF PARTIKEL

Prüfung auf sichtbare Partikel .....	
Prüfung auf nicht sichtbare Partikel:	
Messung mittels Lichtblockade (Methode 1) .....	
Mikroskopische Bestimmung (Methode 2) .....	

## 2.1.9 WEITERE UNTERSUCHUNGEN AUF ANFRAGE, Z. B.

Elementaranalyse, je Element .....	) <sup>1</sup>
Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) .....	) <sup>1</sup>
Massenspektrometrie (MS) .....	) <sup>1</sup>

# 2.2 SPEZIELLE PHARMAZEUTISCHE UNTERSUCHUNGEN

## 2.2.1 IN-PROZESS-KONTROLLE, FREIGABE- UND STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN IM RAHMEN DER PHARMAZEUTISCHEN QUALITÄTSKONTROLLE UND ENTWICKLUNG

Wir begleiten Sie mit unseren Analysen durch alle Phasen des Life-Cycle-Managements Ihrer Rohstoffe und pharmazeutischen Produkte: von den ersten pharmazeutischen Entwicklungen innerhalb klinischer Studien Phase I, II, III und IV oder vergleichender Studien der Generikaentwicklung bis hin zur Registrierung sowie routinemäßigen Qualitätskontrolle bis zum Launch und zur Marktfreigabe. Die Kosten der isolierten Prüfung von Eigenschaften, Identität, Reinheit und Gehalt entsprechen den orientierenden Grundpreisen der vorgenannten chemischen, physikalischen und instrumentellen Untersuchungen. Gern erstellen wir projektbasierte individuelle Angebote, die das gewünschte Verfahren, die Matrix und die Terminvorgabe berücksichtigen. Bitte sprechen Sie uns an.

<sup>1</sup> Prüfungen werden bei einem Partnerlabor durchgeführt

### 2.2.1.1 Prüfung nach einer Monographie

komplette Untersuchung gemäß Spezifikation nach jeweils aktueller Pharmakopöe oder Kundenprüfanweisung ..... auf Anfrage nach Angebot

### 2.2.1.2 Methodenentwicklung, Validierung, Methodentransfer

Methodenentwicklung/Optimierung ..... auf Anfrage nach Angebot

Validierung/Verifikation von Verfahren/produktspezifische Validierung gemäß ICH-Guidelines inklusive Prüfplan und Berichterstellung in

Abprache mit dem Auftraggeber (Prüfumfang) ..... auf Anfrage nach Angebot

Methodentransfers inklusive Prüfplan und Berichterstellung ..... auf Anfrage nach Angebot

### 2.2.1.3 Technologische Kennzahlen fester Arzneiformen

Abmessungen (n = 10) .....

Abrieb/Friabilität .....

Bruchfestigkeit (n = 10) .....

Zerfallszeit (n = 6) .....

### 2.2.1.4 Gleichförmigkeit der Masse/des Gehalts

Gleichförmigkeit der Masse (n = 20)

Tabletten, Filmtabletten .....

Geteilte Tabletten .....

Hartgelatinekapseln .....

Gleichförmigkeit des Gehalts abhängig vom analytischen Verfahren

Photometrie, HPLC, Titration etc. (n = 10) .....

Teilbarkeitsstudien nach Ph. Eur. ....

### 2.2.1.5 Wirkstofffreisetzung

Blattrührer oder Drehkorbchen (n = 6) abhängig vom analytischen Verfahren

Photometrie, HPLC etc. ....

vergleichende Freisetzungsprofile ( $f_2$ -Test) ..... auf Anfrage nach Angebot

### 2.2.1.6 Wasser für pharmazeutische Zwecke

physikalisch-chemische Untersuchungen nach aktueller Ph. Eur.

Aluminium .....

Ammonium .....

Calcium, Magnesium .....

Chlorid .....

Leitfähigkeit .....

nicht sichtbare Partikel .....

Nitrat .....

oxidierbare Substanzen .....

sauer oder alkalisch reagierende Substanzen .....

Sulfat .....

Schwermetalle .....

TOC .....

Verdampfungsrückstände .....

## 2.2.2 STABILITÄTSSTUDIEN (EINLAGERUNG UND PRÜFUNG)

BioChem steht als erfahrener Partner bei der Bearbeitung sämtlicher Stabilitätsfragen pharmazeutischer Produkte zur Verfügung (Stress- und Photostabilität, Kurzzeit- und Langzeitstabilitätsstudien, on-going-Studien unter ICH-Bedingungen). Für die Einlagerung von Prüfmustern stehen computerüberwachte und alarmgesicherte Klimaräume und Klimaschränke zur Verfügung.

Neben den üblichen ICH-Bedingungen (5 °C, 25 °C/60 % r. F., 30 °C/65 % r. F., 40 °C/75 % r. F.) können auf Anfrage abweichende klimatische Einstellungen realisiert werden. Darüber hinaus ist die Einlagerung von Betäubungsmitteln möglich. Der Aufwand für Lagerung, Logistik und Analytik ergibt sich aus den Spezifikationen des Prüfmaterials, den einzulagernden Mengen und den hinterlegten Studienprotokollen. Bitte nennen Sie uns die Anzahl der Chargen, das Volumen der Prüfmuster, die Lagerungsbedingungen und falls bereits festgelegt, die Prüfparameter und Prüfzeitpunkte, damit wir Ihnen ein konkretes Angebot erstellen können. Gerne beraten wir Sie hierbei.

#### Grundpreise bei Einlagerung und Prüfung:

Erste Einlagerung (Vereinnahmung etc.) von Mustern und  
 Erstellung von Stabilitätsprüfplänen ..... auf Anfrage nach Angebot  
 Einlagerung pro Charge, Lagerungsbedingung und Monat .....  
 Erstellung von Stabilitätsberichten pro Prüfzeitpunkt .....  
 Rücksendung von Prüfmustern ..... auf Anfrage nach Angebot  
 Stabilitätsprüfung abhängig vom Prüfumfang ..... auf Anfrage nach Angebot

### 2.2.3 PHARMAZEUTISCHE ENTWICKLUNG

Im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung stehen wir Ihnen in allen analytischen Fragestellungen zur Seite: Anfängen von der Auswahl geeigneter Rohstoffchargen, über die Analyse der ersten Produktformulierungen und Prüfung auf deren Eignung, über die ersten Kurzzeitstabilitäten und Untersuchungen der Pilotchargen basierend auf Ihrer vorläufigen Freigabe- und Laufzeitspezifikation bis hin zur Untersuchung der ersten Zulassungschargen inklusive Vorbereitung der analytischen Dokumentation zur Registrierung.

Hierzu zählen das Screening von Rohstoffen auf Verunreinigungen, die Erstellung vergleichender Freisetzungsprofile und Auswertung mittels  $f_2$ -Test oder die Durchführung von Packmittelversuchen zur Optimierung der Laufzeit sowie weitere Prüfungen nach Kundenvorgaben.

Bei komplexen und längerfristigen pharmazeutischen Entwicklungen wird ein BioChem-Projektmitglied benannt, das Ihnen in allen Projektphasen kompetent und beratend zur Seite steht, um Ihr Projekt zum Erfolg zu führen: die Zulassung.

### 2.2.4 PHOTOSTABILITÄTSTESTUNG

Bestrahlung gemäß ICH Q 1B .....

### 2.2.5 PHARMAZEUTISCHE ZULASSUNG, GUTACHTEN

Gerne stehen wir Ihnen bei der Planung und Durchführung von Zulassungsprojekten zur Verfügung. Wir unterstützen Sie bei der Erstellung von Studienprotokollen und bearbeiten mit unseren Partnern auch Zulassungsfragen: von der Bearbeitung von Mängelrügen bis zur Erstellung der kompletten Zulassungsdokumentation. Bitte fragen Sie nach einem Angebot bezogen auf Ihre aktuelle Fragestellung.

## 2.3 UNTERSUCHUNGEN GEMÄSS RICHTLINIEN DER GUTEN LABORPRAXIS (GLP)

Die BioChem ist für Untersuchungen gemäß den Richtlinien der Guten Laborpraxis (GLP) freigegeben nach Prüfkategorie 1. Wir führen sowohl instrumentelle Analytik als auch Prüfungen von physikalisch-chemischen Parametern im GLP-Umfeld durch. Bei Interesse an Analysen im GLP-Bereich erstellen wir Ihnen gerne ein individuelles Angebot.

## **3. MOLEKULARBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN**

<b>3.1</b>	<b>NACHWEIS AUF MYCOPLASMEN</b>	Seite 23
<b>3.2</b>	<b>NACHWEIS BIOLOGISCHER KONTAMINATIONEN</b>	Seite 23
<b>3.3</b>	<b>GEHALTS- UND IDENTITÄTSBESTIMMUNG VON NUKLEINSÄUREN</b>	Seite 23
<b>3.4</b>	<b>BIOLOGISCHE AKTIVITÄTSBESTIMMUNG</b>	Seite 23
<b>3.5</b>	<b>PROTEINANALYTIK</b>	Seite 24
<b>3.6</b>	<b>NACHWEIS VON HOST CELL PROTEINEN ODER REST-DNA-GEHALT</b>	Seite 24
<b>3.7</b>	<b>NACHWEIS KLEINER MOLEKÜLE</b>	Seite 24
<b>3.8</b>	<b>IDENTIFIZIERUNG UND NACHWEIS VON PFLANZEN, TIERARTEN, BAKTERIEN UND PILZEN</b>	Seite 24

## 3.1 NACHWEIS AUF MYCOPLASMEN

Durchführung gemäß Ph. Eur. sowie USP in der jeweils aktuellen Version  
mittels Realtime-PCR

Produktspezifische Verifizierung inkl. Verifizierungsplan und -bericht .....  
Routine nach verifizierter Methode, je Probe .....  
jede weitere Probe bei gleichzeitiger Bearbeitung .....

## 3.2 NACHWEIS BIOLOGISCHER KONTAMINATIONEN

**IN VERBRAUCHSMATERIALIEN (Z. B. PIPETTENSPITZEN, REAKTIONSGEFÄSSEN, ETC.),  
REAGENZIE O. Ä.**

Nachweis von DNase ..... auf Anfrage nach Angebot  
Nachweis humaner DNA ..... auf Anfrage nach Angebot  
Nachweis bakterieller DNA ..... auf Anfrage nach Angebot  
Nachweis von RNase ..... auf Anfrage nach Angebot  
Nachweis von RNA ..... auf Anfrage nach Angebot  
Nachweis von PCR-Inhibitoren ..... auf Anfrage nach Angebot  
ATP-Nachweis ..... auf Anfrage nach Angebot

Weitere PCR- und Realtime-PCR-basierte Nachweise bieten wir gerne auf Anfrage an. Bitte fragen Sie nach einem Angebot bezogen auf Ihre aktuelle Fragestellung.

## 3.3 GEHALTS- UND IDENTITÄTSBESTIMMUNG VON NUKLEINSÄUREN

Fluorometrische DNA-Bestimmung ..... auf Anfrage nach Angebot  
UV/VIS-DNA-Bestimmung ..... auf Anfrage nach Angebot  
Größenbestimmung von Nukleinsäuren ..... auf Anfrage nach Angebot  
Identitätsbestimmung von Nukleinsäuren ..... auf Anfrage nach Angebot

## 3.4 BIOLOGISCHE AKTIVITÄTSBESTIMMUNG

Streptokinase-Aktivitätsbestimmung ..... auf Anfrage nach Angebot  
Heparin Anti-Faktor Xa oder Anti-Faktor IIa Aktivitätsbestimmung  
Durchführung gemäß Ph. Eur. sowie USP, in der jeweils aktuellen Version  
..... auf Anfrage nach Angebot

## 3.5 PROTEINANALYTIK

Identitäts- und Reinheitsbestimmung mittels SDS-PAGE (reduzierende und nicht reduzierende)

Durchführung gemäß Ph. Eur. sowie USP in der jeweils aktuellen Version

..... auf Anfrage nach Angebot

### Gehaltsbestimmung

Durchführung gemäß Ph. Eur. sowie USP in der jeweils aktuellen Version

nach Bradford ..... auf Anfrage nach Angebot

nach Lowry ..... auf Anfrage nach Angebot

BCA ..... auf Anfrage nach Angebot

Biuret ..... auf Anfrage nach Angebot

OD280 ..... auf Anfrage nach Angebot

ELISA ..... auf Anfrage nach Angebot

### Kapillarelektrophorese

Durchführung gemäß Ph. Eur. sowie USP in der jeweils aktuellen Version

Bestimmung von Gehalt, Reinheit und Identität ..... auf Anfrage nach Angebot

### Aminosäuren-Zusammensetzung

Durchführung gemäß Ph. Eur. sowie USP in der jeweils aktuellen Version

Bestimmung im Aminosäuren-Analysator ..... auf Anfrage nach Angebot

## 3.6 NACHWEIS VON HOST CELL PROTEINEN ODER REST-DNA-GEHALT

Bestimmung mittels quantitativer Realtime-PCR ..... auf Anfrage nach Angebot

Bestimmung mittels ELISA ..... auf Anfrage nach Angebot

## 3.7 NACHWEIS KLEINER MOLEKÜLE

### Chirale Reinheit

Bestimmung mittels Kapillarelektrophorese ..... auf Anfrage nach Angebot

Bestimmung mittels ELISA ..... auf Anfrage nach Angebot

## 3.8 IDENTIFIZIERUNG UND NACHWEIS VON PFLANZEN, TIERARTEN, BAKTERIEN UND PILZEN

Bestimmung mittels CRP ..... auf Anfrage nach Angebot

Gerne bieten wir Ihnen auf Anfrage weitere molekularbiologische Untersuchungen an. Ebenso bieten wir Methodvalidierungen und -transfers auf Anfrage an. Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen ein auf Ihre Fragestellung individuell abgestimmtes Angebot.



## 4. BIOCHEM KOMPETENZZENTRUM FÜR DIE IDENTIFIZIERUNG VON MIKROORGANISMEN

BioChem bietet aufgrund seiner hervorragenden mikrobiologischen und molekularbiologischen Expertise die gesamte Bandbreite der Identifizierung von Bakterien, Hefen und Pilzen mit modernsten Methoden aus einer Hand an:

- ▶ morphologische Analysen
- ▶ massenspektrometrische Analysen mittels MALDI TOF sowie
- ▶ molekularbiologische Identifizierung mittels der "tree by nadicom" Datenbank

### MORPHOLOGISCHE ANALYSE

Im Rahmen der klassischen mikrobiologischen Identifizierung zur Differenzierung auf Artenebene setzt BioChem die folgenden Techniken ein: Herstellung einer Reinkultur auf nicht-selektiven Nährmedien, Wachstumsverhalten auf Selektivmedien, Beurteilung von Morphologie, Hämolyse, Geruch, etc., weitere Differenzierung durch Gram-Präparation sowie mikroskopische Bewertung der Mikroben-Morphologie.

### MASSENSPEKTROMETRISCHE ANALYSE

Zur Identifizierung von Mikroorganismen mittels MALDI TOF werden Unterschiede im exprimierten Proteom von Arten analysiert. Die Unterscheidung basiert hauptsächlich auf ribosomalen Proteinen. Je nach Größe benötigen diese Proteine unterschiedliche Zeiten, um einen Massendetektor zu erreichen, was zu einem individuellen Spektrum führt. Durch den Abgleich mit einer umfangreichen Datenbank, in der Spektren bekannter Mikroorganismen gespeichert sind, können Mikroorganismen anhand ihres Fingerabdrucks identifiziert werden.

Vorteile dieser Methode:

- ▶ sehr hohe Geschwindigkeit (schnellste verfügbare Methode) und Präzision
- ▶ große Datenbank mit jährlichen Aktualisierungen neuer Arten und
- ▶ sehr hoher Durchsatz möglich

### MOLEKULARBIOLOGISCHE ANALYSE

Die molekularbiologische Identifizierung ist der Goldstandard der Identifikationsmethoden und gehört ebenfalls zum Portfolio von BioChem. Die Identität des Mikroorganismus wird auf DNA-Ebene bestimmt. Zu diesem Zweck wird eine spezielle DNA-Sequenz (ribosomale DNA) mittels PCR amplifiziert. Anschließend wird die amplifizierte DNA sequenziert. Diese Sequenz wird dann mit unserer "tree by nadicom"-Datenbank für rDNA-Sequenzen abgeglichen und damit die Identität des unbekanntes Mikroorganismus ermittelt.

Vorteile dieser Methode und Datenbank:

- ▶ sehr präzise, schnelle und zuverlässige Ergebnisse
- ▶ größte verfügbare GMP-konforme Datenbank: enthält 16S-/18S-/ITS-rDNA-Sequenzen von mehr als 50.000 Spezies (Bakterien, Hefen und Pilze), die fortlaufend mit den neuesten pharmazeutisch relevanten Sequenzen aktualisiert wird
- ▶ DNA-Fingerabdrücke - genetische Typisierung von Mikroorganismen möglich



Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an unsere Bereiche Mikrobiologie oder Molekularbiologie. Gerne beraten wir Sie diesbezüglich und erstellen auf Anfrage ein auf jede Fragestellung individuell abgestimmtes Angebot.

# IDENTIFIZIERUNG VON MIKROORGANISMEN

Koloniemorphologische Identifizierung bis zur Familie bzw. Gattung  
im Rahmen der Prüfung auf mikrobielle Reinheit gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.13

.....  
zusätzlich: Gram-Färbung .....  
zusätzlich: Katalase-Test, Oxidase-Test, Aminopeptidase .....

Identifizierung bis zur Spezies  
im Rahmen der Prüfung auf mikrobielle Reinheit gemäß Ph. Eur., Kapitel 2.6.13  
mittels MALDI TOF .....  
mittels biochemischer Reaktionen (API®) .....

Identifizierung von Keimisolaten auf eingesandten Agarmedien  
mittels MALDI TOF .....  
mittels biochemischer Reaktionen (API®) .....

Identifizierung bis zur Spezies  
mittels molekularbiologischer Methoden (PCR/Sequenzierung) ..... auf Anfrage nach Angebot

Verwandschaftsanalyse (molekulare Phylogenetik)  
mittels DNA-fingerprinting ..... auf Anfrage nach Angebot

In den genannten Preisen zur Keimidentifizierung ist das Anlegen von maximal zwei Subkulturen zur Herstellung von Reinkulturen und Reinheitskontrollen bei den üblichen Inkubationstemperaturen 20-25 °C, 30 °C oder 30-35 °C enthalten.

Weitere eventuell erforderliche Subkulturen bei Nicht-Wachstum, zur Überprüfung der Reinheitskontrolle oder zur Überprüfung koloniemorphologisch nicht eindeutig identifizierter Keimisolate vor der Identifizierung  
je Subkultur .....

## 5. ALLGEMEINE ZUSATZKOSTEN

### Projektgespräch

erstes Projektgespräch kostenlos

jedes weitere Projektgespräch ..... auf Anfrage nach Angebot

### Audit

erstes Audit kostenlos

jedes weitere Audit .....

### Materialien

besondere Materialien wie Chromatographie-Säulen, Referenzsubstanzen,

spezielle Reagenzien u. ä., sofern sie nicht vom Auftraggeber zur Verfügung gestellt werden

..... zum Selbstkostenpreis + Handlingfee (Bearbeitungsgebühr)

Arbeiten mit hochwirksamen und toxischen Substanzen

(z. B. Hormone, Zytostatika, Betäubungsmittel, KMR-Substanzen etc.)

oder Substanzen mit hohem oder unbekanntem Gefahrenpotential

inkl. Inaktivierung und Entsorgung; je Probe und Prüfung ..... auf Anfrage nach Angebot

### Dokumentation

Erstellung eines Validierungsplans und -berichtes (sofern nicht inklusive)

in deutscher oder englischer Sprache ..... auf Anfrage nach Angebot

Zwischenberichte und Neuausstellung von Prüfberichten

1-/mehreseitig ..... auf Anfrage nach Angebot

Rohdaten-Kopien (einschließlich Lenkung und Autorisierung) ..... auf Anfrage nach Angebot

Übersetzung von Dokumenten in deutscher oder englischer Sprache ..... auf Anfrage nach Angebot

### OOS-Vorgänge

administrativer Aufwand für die Bearbeitung von OOS-Vorgängen

im Fall eines nicht offensichtlichen Laborfehlers ..... auf Anfrage nach Angebot

### Failure Investigation

Durchführung einer Failure Investigation und Erstellung eines Berichts bei der Prüfung

auf Sterilität und nicht sterilen Ergebnissen oder OOE-/OOT-Ergebnissen ..... auf Anfrage nach Angebot

### Kundenspezifische Arbeitsvorschriften

Erstellung von Prüfvorschriften/Arbeitsanweisungen ..... auf Anfrage nach Angebot

### Extras

Freigabe für Prüfungen im Auftrag von Apotheken

durch einen Gegenprobensachverständigen nach § 65 Abs. 4 AMG

je Prüfbericht .....

Beglaubigungen von Dokumenten

ohne Apostille .....

mit Apostille .....

Entsorgung von Materialien bei erhöhtem Volumen/Aufwand ..... auf Anfrage nach Angebot

# Prüfauftrag

BioChem Labor für biologische und chemische Analytik GmbH

Daimlerstraße 5b | 76185 Karlsruhe | www.biochem.de



Kontakt: Telefon: +49 (0)721 9737-0 | Telefax: +49 (0)721 9737-222 | E-Mail: biochem@biochem.de

Prüfauftrag zu BioChem Angebot Nr. (falls vorhanden): \_\_\_\_\_ Gewünschter Termin der Auftragsrealisierung: \_\_\_\_\_

--	--

## Auftraggeber

Firma			
Straße, Hausnr.			
PLZ		Ort	
Ansprechpartner			
Telefon		Telefax	
E-Mail			
Bestellnummer Auftraggeber		BioChem Kundennummer	(sofern bekannt)
Datum		Unterschrift	

Pos.	Material	Charge	Probenmenge	BioChem Eing.-Nr. (interne BioChem Angabe)
1.				von BioChem auszufüllen
2.				von BioChem auszufüllen
3.				von BioChem auszufüllen

Durchzuführende Prüfungen	Spezifikation
zu 1.	zu 1.
zu 2.	zu 2.
zu 3.	zu 3.
Prüfvorschrift (Ph. Eur., USP-NF, BioChem-Validierungsnummer, andere ...)	

Besondere Risiken:	Sonstige Vorsichtsmaßnahmen / Bemerkungen:
Keine	
Toxisch	
sehr toxisch	
schleimhautreizend	
Gefährlicher Stoff nach Gefahrstoffverordnung (GefStoffV). Wenn ja, bitte Sicherheitsdatenblatt beifügen	

Lagerbedingungen	vor Licht schützen	vor Feuchtigkeit schützen
Raumtemperatur	-18 °C	Sonstiges
	2-8 °C	