

Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)

HiperScan GmbH

18. März 2016

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Kontext dieses Dokuments	7
Gültigkeitsbereich dieses Dokuments	8
Validierungskonzept	8
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	9
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	11
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	12
Fazit	13
Begriffserklärung	14
Zusammenfassung	19
Validierproben	19
Ergebnis der Validierung	19
Validierungsberichte	21
Aceton	21
all-rac-alpha-Tocopherolacetat	27
Ameisensäure 85%	31
Angelikawurzelöl	35
Anisöl / Sternanisöl	39
Aprikosen-Aroma	43
Bananen-Aroma	47
Basilikumöl	51
Basis Cordes® RK	55
Basiscreme DAC	59
Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	75
Benzin	79
Benzylalkohol	85
Benzylbenzoat	89
Benzylnicotinat	93
Bergamottöl	97
Cajeput	101
Campheröl 10%	105
Campheröl 20%	109
Campherspiritus	113
Citronellöl	117
Citrusöle	121
Clotrimazol 10% Cordes® RK	127
Collodium 4%	131
Contramaram-Aroma	135
Cordes'sche Schüttelmixtur	139
D-alpha-Tocopherol	143
Dexpanthenol	147
Dexpanthenol-Konzentrat 50%	153
Dimethylsulfoxid	157
Dimeticon 100 / 350	161
Erdbeer-Aroma	165
Essigsäure 30%	169
Essigsäure 99%	173
Ethanol 90% rein/vergällt	177
Ethanol 96% rein/vergällt	183
Etherweingeist	189
Ethylacetat	193
Eucalyptusöl	197
Eugenol	203

Fenchelhonig (konserviert)	207
Fenchelöl, bitter	211
Fichtennadelöl	215
Gel Cordes®	219
Geraniumöl, echtes	223
Glucose-Sirup GÄ 40%	227
Glycerinsalbe (konserviert)	231
Glycerol >99%	235
Glycerol 85%	239
Glycolsäure 70%	247
Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	251
Hartfett 378	255
Hartfett 649	259
Himbeer-Aroma	263
Holzöle	267
Holzteer	271
Honige	275
Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)	279
Hydrophile Creme, nichtionisch DAB	285
Hydrophile Salben	291
Hydroxyethylsalicylat	315
Isopropylalkohol 100%	319
Isopropylalkohol 70%	329
Isopropylmyristat	337
Isopropylpalmitat	341
Kaliseife	345
Kalmusöl	349
Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol	353
Kiefernadelöl	357
Korianderöl	361
Krauseminzöl	365
Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl	369
Kümmelöl	381
Künstliches Zimtöl	385
Lanette®-Salbe (konserviert)	389
Lanolin	393
Latschenkiefernöl	399
Lauromacrogole	403
Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl	411
Liniment-Salben	417
Macrogol 300	425
Macrogol 400	429
Macrogol-8-stearat Typ I	435
Macrogolsalbe	439
Melissenöl	443
Methylsalicylat	447
Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline	451
Milchsäure	455
Natriumlactat-Lösung 50%	459
Natriumlactat-Lösung 60%	463
Nelkenöl	467
Nicotin	473
Octyldodecanol	477
Parfümöl Vanille	481
Pasta Cordes®	485
Permethrin 25% Rezepturkonzentrat	489
Perubalsam, echt	493

Petroleum, gereinigtes	497
Pfefferminzöl	501
Phytomenadion	507
Polihexanid-Lösung 20%	511
Polyol-Fettsäure-Ester	515
Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat	519
Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)	523
Propylenglycol	527
Psorisol Basiscreme Audor®	533
Rechtsdrehende Milchsäure 20%	537
Rizinusöl	541
Rosenöl (echt / künstlich)	547
Rosmarinöl	551
Salbeiöl	555
Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaselin)	559
Seifenspirit	563
Sheabutter, raffiniert	567
Sirupe	571
Sorbitan- und Glycerolmonooleat	579
Sorbitantriöleat	583
Spanischhopfenöl	587
Squalan	591
Steinkohlenteerspirit SR	595
Teebaumöl	599
Texapon® CS Paste	603
Texapon® NSO (konserviert)	607
Thymianöl	611
Triglyceride	615
Triglyceride, mittelkettig	639
Triglyceroldiisostearat	645
Vaseline-Gruppe	649
Verbenaöl, naturidentisch	675
Viskose Grundlösung (NRF S.20.)	679
Wacholderbeeröl	685
Wasser und wässrige Lösungen	689
Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol	697
Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)	701
Weiche Salbe	705
Weine	711
Wermutöl	715
Wollwachs	719
Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	725
Ylang-Ylangöl	735
Zedernblätteröl	739
Zedernholzöl	743
Zimtrindeöl	747
1,3-Butandiol	751
2-Ethylhexyllaurat	755
Anhang	759
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	759
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	761
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	767
Anforderungen an die Validierung	793
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	794
Literatur	795

Einleitung

Der zweifelsfreie Nachweis der Identität von pharmazeutischen Ausgangsstoffen anhand einer Monographie oder herkömmlicher alternativer Methoden ist arbeitsaufwändig, zeitintensiv und ökonomisch oft nicht mehr sinnvoll. Neue Wege bietet hier die Nahinfrarotspektroskopie (NIR). Durch sie ist es möglich, relativ einfach über die Erstellung und Auswertung von Spektren eine schnelle und trotzdem sichere Identitätsprüfung vorzunehmen.

Das Analysesystem *Apo-Ident* wurde speziell für den Einsatz in der Apotheke entwickelt. Der Apotheker ist verpflichtet alle Ausgangsstoffe für Rezepturen in seiner Apotheke auf Identität zu prüfen. Dies geschieht in der Regel anhand der im europäischen Arzneibuch enthaltenen Monographien zu den jeweiligen Substanzen. Aber auch die NIR-Spektroskopie ist im europäischen Arzneibuch als Methode zur Identifikation beschrieben, die, abweichend zu den in den jeweiligen Monographien enthaltenen Methoden, zur Prüfung zugelassen ist, [1]

unter der Voraussetzung, dass die gleichen Ergebnisse („nämlich die Feststellung der Identität“ [2]) wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden.

Das Analysesystem *Apo-Ident* dient der Identifikation von Ausgangsstoffen für die Rezeptur, wie sie nach *ApBetrO* §§ 6, 11 in der Apotheke durchgeführt werden muss (NIR-Spektroskopie als alternative Prüfmethode). *Apo-Ident* besteht aus drei Komponenten:

- Ein *NIR-Spektrometer*, welches die Spektren nicht vorverarbeiteter Ausgangsstoffe in einem Messgläschen in diffuser Reflexion bzw. Transflexion aufnimmt.
- Die Spektroskopiesoftware *QuickStep* steuert das Gerät und erfasst die Spektren und die Benutzereingaben mittels eines apotheken-spezifischen Software-Plugins. Es generiert auch das Prüfprotokoll für die Dokumentation der Prüfung und zur Ablage des zu unterschreibenden Ausdrucks in der Apotheke.
- *Referenzdatenbanken* sind im Softwaremodul *IdentModul* enthalten. Diesem werden die Spektren von der *QuickStep*-Software zur Bewertung vorgelegt.

Die NIR-Spektroskopie ist eine sehr mächtige analytische Methode. Sie ist unter anderem in der Lage die Identität vieler chemischer Verbindungen und Gemische festzustellen, sofern eine geeignete Datenbank (fachlich korrekt: ein [chemometrisches Modell](#)) erstellt wurde. Die Identitätsprüfung mit *Apo-Ident* ist eine sehr sichere, sehr schnelle und leicht zu bedienende analytische Methode zur Prüfung einer großen Anzahl von Rezepturausgangsstoffen.

Kontext dieses Dokuments

Die Eignung von Gerät, Methode und Datenbank wird folgendermaßen belegt:

- *NIR-Spektroskopie als Methode zur Prüfung auf Identität*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* die NIR-Spektroskopie als analytische Methode, die unter anderem zur Identifikation von Ausgangsstoffen geeignet ist. Eine Validierung der Methode selbst ist folglich nicht erforderlich.
- *Funktionsfähigkeit des Geräts*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* ferner die Apparatur und die *Überprüfung der Funktionsfähigkeit*. Das Dokument *Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident* [4] stellt dieser Monographie die Umsetzung durch *Apo-Ident* gegenüber, um zu belegen, dass *Apo-Ident* den Vorgaben des Arzneibuches entspricht. Jedes einzelne Gerät, welches an eine Apotheke ausgeliefert wird, wird durch die dort beschriebene *Überprüfung der Funktionsfähigkeit* validiert. Dabei wird die Einheit aus Analysegeräte-Hardware und der Spektroskopiesoftware *QuickStep* beurteilt. Das Ergebnis wird in einem Prüfprotokoll dokumentiert, welches in der Apotheke verbleibt.
- *Die Validierung der Datenbank* wird für jede Substanzklasse separat dokumentiert. Der vorliegende Bericht dokumentiert die Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)*.

Die *Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands (APD)* hat in ihrer Resolution vom 16. Oktober 2013 [5] klargestellt:

Bei NIR handelt es sich um eine Prüfmethode des Arzneibuches. Die Qualität der Prüfung ist von der hinterlegten Datenbank abhängig. Die APD sieht die Verwendung von NIR-Geräten bei gesicherter Validierung der dazu verwendeten Datenbanken als eine von mehreren möglichen Methoden zur Identitätsprüfung an.

Am 1. Oktober 2014 konkretisierte die APD weiter [6]:

Die Verwendung von Nahinfrarot ist eine anerkannte Prüfmethode nach Ph. Eur. 8. Für die Verwendung von NIR-Geräten in der Apotheke zur Prüfung der Identität von Ausgangsstoffen ist eine ausreichende und nachweisbare Validierung des verwendeten Gerätes erforderlich. Entscheidend ist die Qualität der vom Hersteller des Gerätes hinterlegten Datenbank. Chargenspezifische Unterschiede bei gleichen Ausgangssubstanzen müssen, wenn vorhanden, dabei berücksichtigt werden.

NIR ist also grundsätzlich geeignet. Die Validität der Referenzdatenbank wird mit der vorliegenden Validierungsdokumentation belegt.

Gültigkeitsbereich dieses Dokuments

Diese Validierungsdokumentation beschreibt die Ergebnisse der Validierung der Referenzdatenbank für die Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)*. Zu jeder veröffentlichten Version der Referenzdatenbank wird für alle enthaltenen Substanzklassen eine Validierungsdokumentation erstellt.

Die Referenzdatenbank ist in dem Softwaremodul *IdentModul* enthalten. Diesem werden während der Identprüfung mit *Apo-Ident* die Spektren von der dabei zum Einsatz kommenden *QuickStep*-Software zur Bewertung vorgelegt. In gleicher Weise werden bei den Validierungsläufen dem *IdentModul* alle Validierspektren nacheinander zur Bewertung vorgelegt. Das *IdentModul* antwortet jeweils (ohne Berücksichtigung der Eingangsvermutung) mit der identifizierten Substanz bzw. weist es als unbekannt ab. Diese Antwort wird für jede mögliche Eingangsvermutung auf Richtigkeit geprüft und gezählt.

Die Ergebnisse werden für jede Substanz zusammengefasst und in diesem Dokument wiedergegeben.

Die Kernaussagen dieses Validierungsberichts sind:

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche durch die *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden.
 - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: Bezugquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
 - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
 - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
 - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren, Spektren von unabhängigen Proben und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (weiter unten als *Typ A*, *B* bzw. *C* bezeichnet) dem *IdentModul* zur Bewertung vorgelegt.
 - Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.
 - Dabei werden auch die verschiedenen Substanzklassen auf gegenseitige Ablehnung geprüft, wo dies sachlich gerechtfertigt ist (siehe Abschnitt *Zusammenfassung*).
- Für jede einzelne Substanz ist die eindeutige Identifizierbarkeit durch *Apo-Ident* und die Abgrenzung gegen alle anderen Substanzen der Datenbank belegt.

Validierungskonzept

Die *Chemometrie* ist ein statistisches Verfahren, um aus Spektren die relevante chemische Information zu extrahieren. Die Mathematik bezeichnet dieses Verfahren als *Multivariate Datenanalyse*. Die Chemometrie geht dabei folgendermaßen vor:

1. Sammlung von Spektren für die *Kalibrierprobe*. Die Ergebnisse (Identitäten) der Kalibrierprobe müssen bekannt sein. Die Kalibrierproben müssen für jene Proben repräsentativ sein, die später bewertet werden sollen. Sie müssen also die verschiedenen möglichen (physikalischen) Ausprägungen berücksichtigen. (Aus diesem Grund ist der Bezug der Kalibrierproben für NIR aus dem Fachhandel der Verwendung von CRS-Referenzsubstanzen überlegen.)
2. Der erste mathematische Schritt heißt *Kalibrierung*. Dabei wird das [chemometrische Modell](#) aus den Spektren der *Kalibrierprobe* ([Referenzspektren](#)) berechnet und Grenzen sowie einige Parameter werden festgelegt. Mit dem *chemometrischen Modell* wird später aus dem Probenspektrum das Analyseergebnis berechnet (*Prediction*).
3. Sammlung von weiteren Spektren für die *Validierprobe*, die von der *Kalibrierprobe* unabhängig sein soll. Auch die Ergebnisse (Identitäten) der *Validierprobe* müssen bekannt sein. Das Lehrbuch sieht eine Stichprobe vor, deren Umfang meist mit 25 % bis 50 % der *Kalibrierprobe* vorgeschlagen wird [8].
4. Der zweite datentechnische Schritt heißt *Validierung*. Dabei wird das erstellte [chemometrische Modell](#) anhand der Spektren der *Validierproben* evaluiert. Als Validierungsparameter für die Identifikation gibt das *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] die [Spezifität](#) und [Robustheit](#) vor.

Der Validierungsschritt nach Lehrbuch hat das Ziel, die Leistungsfähigkeit des erstellten Modells anhand einer Stichprobe abzuschätzen. Um die größtmögliche Genauigkeit zu erreichen, liegt das Augenmerk auf der Kalibrierprobe. In der Pharmazie steht die Sicherheit der Methode im Vordergrund. Um das Modell im regulatorischen Sinne [validieren](#) zu können, muss der Validierungsschritt Beweiskraft erhalten. Dafür muss die Validierprobe *repräsentativ und vollständig* sein, um alle Fälle abzuprüfen.

Die *ausreichende Anzahl an Chargen* muss in der Validierung sichergestellt werden, weil die Validierung letztlich belegt, ob die Anzahl an Chargen in der Kalibrierung ausgereicht hat.

Jede Substanz wird einzeln validiert. Die Validierungsergebnisse sind in diesem Report je Substanz dokumentiert. Außerdem geht aus den Unterlagen hervor, wie viele und welche Chargen zur Modellerstellung bzw. zur Modellvalidierung genutzt wurden.

Für jede Substanz wird mindestens ein Zertifikat von einem akkreditierten Prüflabor über die unabhängige Prüfung auf Identität der Probe eingeholt. Die Kennnummer des entsprechenden Prüfzertifikats wird im Report aufgeführt, sodass eine Rückverfolgbarkeit auf eine nach den Monographien des Arzneibuches geprüfte Substanz gegeben ist.

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

Die Sicherheit der [chemometrischen Modelle](#) wird durch mehrere Maßnahmen bei der Modellerstellung gewährleistet, von denen der Validierungsschritt nur der letzte ist. Der Ablauf ist standardmäßig wie folgt. Er gilt insbesondere für die Arzneibuch-Substanzen *Arzneistoffe Fest*, *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)*, *BtM-Arzneistoffe Fest* und *Drogen*. Sind bei einzelnen Substanzklassen Abweichungen erforderlich, so werden diese im Abschnitt [Besonderheiten einzelner Substanzklassen](#) dargelegt.

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, OTC, ..., siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
- b) Überprüfung der Eignung nach *ApBetrO* §§ 6, 11, also Verfügbarkeit eines validen Herstellerzertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.
- c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.
- d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich

von vornherein ausgeschlossen (Die Spektren gehen trotzdem als unabhängige Spektren vom *Typ B* in die Validierung der Datenbank ein.)

- e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.
- f) Ist die Identität der neuen Probe nachgewiesen, wird sie als Referenzprobe deklariert und die Spektren werden für den Aufbau der Datenbank freigegeben.

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die *Mahalanobis-Abstände* von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück unterscheiden sich. Ist eine Distanz kleiner als 10, so müssen die Substanzen als nicht trennbar deklariert werden oder *beide* aus der Datenbank herausgenommen werden. (Die Spektren von herausgenommenen Substanzen verbleiben als unabhängige Spektren vom *Typ B* in der Validierung.)
- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Kommt es zu *Falsch-Positiven* Ergebnissen, ist genauso zu verfahren wie im Falle zu geringer *Mahalanobis-Abstände*.
- f) Liegen für alle Substanzklassen chemometrische Modelle vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

- a) *Typ A*: Die Referenzspektren = Kalibrierspektren, aus denen die Datenbank aufgebaut wurde. Hierzu gehören auch Spektren von Substanzen, die mit dem *chemometrischen Modell* nicht identifiziert werden sollen, sie wurden aber in die Generierung mit aufgenommen, um die Selektivität zu erhöhen. (Das Modell „lernt“ dadurch, sich von anderen Substanzen abzugrenzen, die ihm eigentlich unbekannt sind.)
- b) *Typ B*: Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in die Generierung des jeweiligen Modells eingegangen sind, die aber durch die *HiperScan GmbH* gemessen wurden. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind.
- c) *Typ C*: Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld. Diese Messungen wurden in den Apotheken durch das Apothekenpersonal unter Alltagsbedingungen aufgenommen. Die Spektren gehören sowohl zu Substanzen der zu prüfenden Substanzklasse als auch zu Substanzen aus anderen Klassen.

Alle Hersteller-Chargen, von denen Spektren in die Validierung fließen, sind in diesem Dokument nach Substanzen sortiert aufgelistet: Für Substanzen welche in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* enthalten sind in den jeweiligen Validierungsberichten; ansonsten in den Anhängen *A*, *B* und *C*.

Weiterhin gilt: Validierungsspektren dürfen nur entfernt werden, wenn sich ein Fehler des Spektrums belegen lässt. Die Spektren werden dabei nicht gelöscht, sondern mit Begründung, Datum und Namenszeichen im Kommentar auf eine *Blacklist* gesetzt.

Von welchen anderen Substanzklassen *Typ-B*- und *Typ-C*-Spektren für die Validierung herangezogen werden, behandelt der Abschnitt *Besonderheiten einzelner Substanzklassen*.

4. Validierungsläufe und Freigabe

- a) Dem *IdentModul* als Ganzes werden Validierspektren in gleicher Weise zur Bewertung übergeben, wie die Spektroskopiesoftware *QuickStep* gemessene Spektren übergibt.
- b) Nach Vorlage jedes Spektrums antwortet das *IdentModul*, ob es eine Substanz erkannt hat und welche Substanz erkannt wurde.
- c) die Antwort wird für jede mögliche Eingangsvermutung (jede messbare Substanz der Substanzklasse) auf Richtigkeit geprüft und nach *Richtig-Negativ*, *Falsch-Negativ*, *Richtig-Positiv* und *Falsch-Positiv* gezählt. Diese Zahlen werden für jede Substanz und zusätzlich im Abschnitt *Zusammenfassung* nach den Typen *A*, *B* und *C* getrennt angegeben.
- d) Es ist kein einziges *Falsch-Positives* Ergebnis zugelassen.
- e) Wird auch dieses Kriterium für alle Substanzklassen erfüllt, erfolgt die Freigabe des *IdentModuls*.

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

Grundsätzlich beschafft und prüft die *HiperScan GmbH* das Hersteller-Zertifikat zur Charge, beauftragt eine externe Prüfung auf Identität der Probe oder führt diese selbst durch und bewahrt die Zertifikate auf. Dieser Ablauf ist wie beschrieben für die Arzneibuch-Substanzen eingerichtet, also für die Substanzklassen **Arzneistoffe Fest**, **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)**, **BtM-Arzneistoffe Fest** und **Drogen**. Die *HiperScan GmbH* kann also die Identität der Referenzproben belegen. Bei den herstellerspezifischen Substanzklassen und anderen werden einzelne Schritte zum Teil etwas anders organisiert:

Die Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)** (oft als *Kosmetika* bezeichnet) enthält Substanzen, für welche keine Spezifikation die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität festlegt, weder in einer Arzneibuch-Monographie, in einer Monographie des DAC/NRF noch durch eine Herstellerspezifikation. Folglich können weder die Identität noch Gehalt unabhängig überprüft werden. Zu den Referenzproben liegen keinerlei Zertifikate vor. Es wird hier also nur die Übereinstimmung der Probe mit früheren Proben dieses Produkts festgestellt. Und es wird eine Verwechslung mit den anderen Substanzen ausgeschlossen. (Erstellt der Hersteller einer solchen Substanz eine Spezifikation, legt Prüfmethoden fest und stellt Herstellerzertifikate nach *ApBetrO* §§6,11 zur Verfügung, so kann die *HiperScan GmbH* die Substanz zukünftig in die Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* neu aufnehmen.)

Die Substanzklasse **HCK** enthält die HCK-Mikronährstoffe des schweizer Unternehmens *Hepart AG*. Die *HiperScan GmbH* erhält die Referenzproben direkt vom Hersteller. Zu jeder Referenzprobe erhält die *HiperScan GmbH* auch Herstellerzertifikate und bewahrt diese auf. Eine erneute Überprüfung der Identität der Referenzprobe führt die *HiperScan GmbH* nicht durch. Die Identität der Referenzproben wird also durch die *Hepart AG* belegt. Die Spektren aller von der *Hepart AG* zur Verfügung gestellten Chargen werden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen und gehen in die Datenbank ein.

Auch die Substanzklassen mit **TCM-Granulaten** sind lieferantenspezifisch getrennt. Die Granulate der Lieferanten *HerbaSinica*, *PhytoComm* und *China-Medica* sind anhand ihrer Spektren miteinander kaum vergleichbar, denn es werden Extrakte jeweils verschiedener Drogen-Chargen mit unterschiedlichen Trägermaterialien granuliert. Die Spektren aller Chargen dieser Lieferanten werden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen und gehen in die jeweilige Datenbank ein. Die Lieferanten organisieren die Prüfungen jeweils selbst und bewahren die Prüfszertifikate auf. Eine Besonderheit bildet der implementierte Ablauf mit *HerbaSinica*: Sie senden die Referenzproben an ein Prüflabor,

welches die Identität der Probe feststellt und das Gebinde weiter an die *HiperScan GmbH* schickt, wenn das Ergebnis positiv ist.

Für die Klasse der TCM-Granulate der Firma *PhytoComm* wurde mit dem Update 2016-01 eine neue Möglichkeit der Bewertung geschaffen. Da die Risiken deutlich unter denen von chemischen Wirkstoffen liegen, kann der Apotheker die *Spezifität* nach eigener Risikoabschätzung festlegen. Die Datenbank wird dafür ohne Berücksichtigung der Sicherheitsabstände erstellt und es ist vorab kein Kriterium für die *Spezifität* festgelegt. Stattdessen wird in der Validierung für jede Substanz die *Spezifität* für die Prüfung auf Identität mit dieser konkreten Substanz berechnet und mit dem Messergebnis angegeben. Der Apotheker beurteilt dann selbst, ob diese Sicherheit dem Risiko der Substanz angemessen ist.

Es erfolgt zusätzlich die Angabe einer statistischen Prognose für die *Spezifität*, welche eine untere Schranke des während der Validierung bestimmten Wertes darstellt. Sie ergibt sich durch die Abschätzung der maximal zu erwartenden Anzahl *falsch-positiver* Ergebnisse in einer nächsten, ebenso gelegenen Stichprobe gleicher Größe und wird anhand der *Rule of Three* bestimmt [10, 11]. Besondere Bedeutung kommt diesem Wert zu, wenn für eine Substanz während der Validierung eine *Spezifität* von 100 % erreicht wird. In diesem Fall erlaubt die untere Schranke der *Spezifität* Rückschlüsse auf die Größenordnung der vorliegenden Sicherheit, für welche bei einer unendlichen Anzahl von Validierspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

Kommt es beispielsweise bei der Vorlage von 14000 nicht der Substanz angehörigen Spektren zu keiner *falsch-positiven* Klassifikation, wird eine hypothetische Anzahl von drei *falsch-positiven* Ergebnissen angenommen (*Rule of Three* [10, 11]) und die *Spezifität* wird angegeben durch 100,0000 % (> 99,9786 %). Dabei gilt, je größer die Zahl der Validierspektren ist, welche die statistische Grundlage bilden, desto besser wird die aus der Validierung berechnete *Spezifität* durch die untere Schranke der *Spezifität* approximiert.

Das positive Ergebnisses der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Probenspektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats dieses Lieferanten übereinstimmt, dabei sind alle Chargen der Lieferanten bekannt.

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

Das Analyse-Ergebnis wird mit ausgefeilten statistischen Methoden nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik ermittelt. Chemisches und pharmazeutisches Wissen geht in die Auswahl der Proben ein, an denen die Kalibrierspektren und die Validierspektren aufgenommen werden. Es beeinflusst ansonsten nicht die weiteren Schritte der Modellerstellung.

Verbal lässt sich die Aussage des Analyseergebnisses wie folgt formulieren. Dabei bedeutet „die Spektren stimmen überein“, dass die Kriterien *Mahalanobis-Abstand*, *Ausreißeranalyse* und *Korrelation* erfüllt sind, wie dies in *Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident* [4] dargestellt ist. „Die Spektren stimmen nicht überein“ bedeutet dagegen, dass mindestens das Kriterium *Mahalanobis-Abstand* nicht erfüllt ist.

Das positive Analyseergebnis „wurde identifiziert als ...“ ist sehr aussagekräftig, weil sowohl die Menge der berücksichtigten Substanzen als auch die Anzahl der zugrundeliegenden Proben sehr umfangreich ist.

1. Das Spektrum der vermessenen Probe stimmt mit Spektren der vorgegebenen Substanz überein.
2. Das Spektrum der vermessenen Probe stimmt mit keinem Spektrum irgendeiner anderen Substanz dieser Substanzklasse überein. Alle anderen Substanzen können also klar ausgeschlossen werden.
3. Da auch die Spektren von Substanzen aus anderen Substanzklassen, zur Validierung herangezogen wurden, ist belegt, dass kein Spektrum einer dieser anderen Substanzen mit der vorgegebenen Substanz übereinstimmt. (Zur Validierung herangezogen werden alle Substanzklassen mit denen ein Spektrenvergleich möglich und sinnvoll ist. Dies ist für jede Substanzklasse im Abschnitt *Zusammenfassung* dokumentiert.)
4. Gehört die vorgegebene Substanz zu einer Gruppe von Substanzen die untereinander nicht eindeutig mit *Apo-Ident* trennbar sind (*Substanzgruppe*), so wird die Übereinstimmung mit den Spektren einer oder mehrerer Substanzen dieser Gruppe bestätigt. Um welche dieser Substanzen

es sich handelt, kann nicht eindeutig gesagt werden. Alle anderen Substanzen werden analog zu [2](#) und [3](#) ausgeschlossen.

Ein negatives Analyseergebnis „*wurde nicht identifiziert als ...*“ bedeutet dagegen:

1. Die angegebene Substanz konnte anhand des Spektrums dieser Probe nicht erkannt werden.
2. Die Identität dieser Probe wird nicht bestätigt.
3. Die Prüfung auf Identität ist nach den Vorgaben des Arzneibuches zu wiederholen.

Fazit

Bei der NIR-Spektroskopie handelt es sich um eine Prüfmethode des Arzneibuches. Sie ist bei gesicherter Validierung der Datenbank eine mögliche Methode zur Identitätsprüfung [\[5\]](#). *Apo-Ident* entspricht als Nahinfrarot-Spektrometer den Kriterien des *Europäischen Arzneibuchs* und belegt mit der vorliegenden Validierungsdokumentation die Validität der Referenzdatenbank.

Damit ist Apo-Ident als alternatives Prüfverfahren für die Identifikation von Ausgangsstoffen in der Apotheke einsetzbar.

Begriffserklärung

Der folgende Abschnitt dient der Erklärung bzw. Definition von Fachbegriffen. Diese werden für das Verständnis dieser Dokumentation benötigt. Falls notwendig, werden Definitionen für das Analysesystem *Apo-Ident* konkretisiert.

Der Begriff Datenbank wird in diesem Dokument genauso wie im *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] synonym mit [chemometrisches Modell](#) verwendet. Zur Differenzierung der voneinander relativ unabhängigen Datenbanken verwendet die *HiperScan GmbH* häufig auch den Begriff der [Substanzklasse](#) (vor allem im Plural). Die zum Aufbau der Datenbank verwendeten Spektren werden dagegen als Spektrensammlung bezeichnet, nicht als Datenbank.

In Substanzklassen sind die Substanzen des *IdentModuls* organisiert. Die Substanzklassen sind voneinander unabhängige Substanz-[Datenbanken](#), die größtenteils auch unabhängig voneinander abonniert werden können. Zum einen werden in den Substanzklassen die flüssigen und halbfesten Substanzen von den festen Pulvern getrennt, weil sie gegen unterschiedliche Referenzen gemessen werden und deshalb die Spektren nicht vergleichbar sind. Zum anderen werden z.B. die Arzneibuch-Substanzen getrennt von den hersteller-spezifischen Datenbanken für TCM-Ausgangsstoffe (traditionelle chinesische Medizin) geführt.

Die einzelnen Substanzklassen müssen nur teilweise gegeneinander abgegrenzt werden. Oft besteht kein Verwechslungsrisiko, weil sie nur aus unterschiedlichen Quellen zu beziehen sind. Andererseits handelt es sich vielfach um Substanzen, die nicht unterschieden werden müssen. Beispielsweise muss *Huang Qi*-Granulat der Firma *HerbaSinica* weder von *Huang Qi*-Granulat der Firma *PhytoComm* abgegrenzt werden, noch ist eine Übereinstimmung zwingend. Hinter einer Substanzklasse steht jeweils ein einziges [chemometrisches Modell](#). (Wenngleich mehrere gegeneinander abgesicherte chemometrische Modelle zulässig wären.) Die Begriffe *Substanzklasse*, *chemometrisches Modell* und [Datenbanken](#) werden hier meist synonym gebraucht.

Eine Substanzgruppe fasst jeweils alle Substanzen innerhalb einer [Substanzklasse](#) zusammen, die anhand Ihrer NIR-Spektren nicht sicher voneinander unterschieden werden können. Alle anderen Substanzen der Datenbank können aber ausgeschlossen werden.

Die Bildung von Untergruppen wird im *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] angesprochen. Auf diese Weise können EDV-technische Beschränkungen bei umfangreichen Datenbanken umgangen werden, und es ist möglich, einzelne Untergruppen mit verschiedenen Spektrenvorbehandlungen aufzubereiten. Die Validierung der Untergruppen gegeneinander ist erforderlich. Die *HiperScan GmbH* hat diese technischen Beschränkungen gelöst und verwendet innerhalb einer Substanzklasse keine Untergruppen mehr.

Die Hauptkomponentenanalyse [8, 9], auch *Principal Component Analysis* (PCA), ist ein Verfahren der multivariaten Statistik bzw. multivariaten Datenanalyse. Sie dient dazu, umfangreiche Datensätze zu strukturieren, zu vereinfachen und zu veranschaulichen, indem eine Vielzahl statistischer Variablen durch eine geringere Zahl möglichst aussagekräftiger Linearkombinationen (die *Hauptkomponenten*) beschrieben werden. Im *Apo-Ident Identmodul* wird die *PCA* zur Bewertung der aufgenommenen Spektrendaten (entspr. *Ph. Eur. 2.2.40* [3]) genutzt.

Der Begriff Validierung ist in den beiden hier relevanten Zusammenhängen mit unterschiedlichen (wenn auch verwandten) Bedeutungen festgelegt.

Im Sinne der Fachdisziplin *Chemometrie* ist die Validierung ein Verfahrensschritt bei der Erstellung eines [chemometrischen Modells](#): Nachdem im Schritt der Kalibrierung aus einem Satz Referenzspektren eine Transformationsmatrix, Grenzen und verschiedene Parameter berechnet bzw. festgelegt worden sind [8, 9], bestimmt der Schritt der Validierung anhand der Validierspektren die Leistungsfähigkeit des Modells (Trennschärfe, Genauigkeit, ...). Standardmäßig ist hier eine Stichprobe vorgesehen. Damit die Validierung Beweiskraft erhält, muss der Validierspektren-Satz geeignet umfangreich gewählt werden (*repräsentativ* und *vollständig*). Mit den Begriffen *Validierungslauf* oder *Validierungsschritt* ist immer der Verfahrensschritt in diesem Sinne gemeint.

Im regulatorischen Sinne (der pharmazeutischen Produktion) ist die Validierung der dokumentierte Beweis, dass ein Prozess oder ein System die vorher spezifizierten Anforderungen im praktischen Einsatz reproduzierbar erfüllt. In diesem Sinne werden die Datenbanken von *Apo-Ident* erst mit der Validierungsdokumentation, zu der auch dieses Dokument gehört, zu validierten Datenbanken.

Das *Europäische Arzneibuch* verwendet den Begriff Validierung im *Abschnitt 2.2.40* im Sinne der Fachdisziplin *Chemometrie* [3].

Die Robustheit eines Verfahrens ist die Eigenschaft, durch Schwankungen der Umwelt (z.B. Temperatur oder Feuchtigkeit) nur wenig beeinflusst zu werden. Eine Methode ist robust, wenn die Umweltbedingungen das Endergebnis nicht oder nur unwesentlich verfälschen.

Die Spezifität einer Klassifikation (eines [chemometrischen Modells](#)) ist die [Richtig-Negativ-Rate](#).

Die Erkennungsrate (auch Sensitivität) ist die [Richtig-Positiv-Rate](#). Sie gibt an in wieviel Prozent der Fälle eine korrekt aufgestellte Substanz auch wirklich bestätigt wird.

Die Richtig-Negativ-Rate bezeichnet den Anteil der während der Validierung richtig als Nicht-Identität klassifizierten Spektren. Dies entspricht einer korrekten Klassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *B* als „nicht identifiziert“ beurteilt wird. Die *Richtig-Negativ-Rate* entspricht der bedingten Häufigkeit

$$h(\text{abgewiesen}|\text{tatsächlich keine Identität}) = \frac{r_n}{r_n + f_p}$$

mit r_n als Gesamtzahl der *Richtig-Negativen* Klassifikationen und f_p als Gesamtzahl der *Falsch-Positiven* Klassifikationen. Für eine erfolgreiche Validierung eines *IdentModuls* müssen alle dieser Kategorie angehörenden vorgelegten Spektren als *entspricht nicht* klassifiziert werden.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. Das Gewicht jedes Spektrums einer Substanz/Substanzgruppe *i* ergibt sich somit zu

$$w_i = \frac{1}{n_i}$$

mit n_i Anzahl der Spektren dieser Substanz/Substanzgruppe.

Die Richtig-Positiv-Rate bezeichnet den Anteil der während der Validierung richtig als Identität klassifizierten Spektren. Dies entspricht einer korrekten Klassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *A* als „identifiziert“ beurteilt wird. Die *Richtig-Positiv-Rate* entspricht der bedingten Häufigkeit

$$h(\text{identifiziert}|\text{tatsächlich Identität}) = \frac{r_p}{r_p + f_n}$$

mit r_p als Gesamtzahl der *Richtig-Positiven* Klassifikationen und f_n als Gesamtzahl der *Falsch-Negativen* Klassifikationen. Die *Richtig-Positiv-Rate* ist ein Maß für die Erkennungsrate des validierten *Apo-Ident* Identmoduls.

Damit jede Substanz mit dem gleichen Gewicht eingeht, erfolgt die Wichtung der Spektren, wie für die [Richtig-Negativ-Rate](#) beschrieben.

Das Richtig-Negativ-Ergebnis bezeichnet ein während der Validierung richtig als Nicht-Identität klassifiziertes Spektrum. Es entspricht einer korrekten Klassifikation. Es bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *B* als „nicht identifiziert“ beurteilt wird.

Das Falsch-Positiv-Ergebnis bezeichnet ein während der Validierung fälschlich als Identität klassifiziertes Spektrum. Dies ist die kritischste Art der möglichen Fehlklassifikation. Es bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *B* als „identifiziert“ beurteilt wird. Für eine erfolgreiche Validierung eines *IdentModuls* wird eine Anzahl falsch-positiver Ereignisse von Null für alle in die Validierung eingehenden Spektren verlangt. Ausgenommen von dieser Restriktion ist die Klasse der TCM-Granulate der Firma *PhytoComm*.

Das Richtig-Positiv-Ergebnis bezeichnet ein während der Validierung richtig als Identität klassifiziertes Spektrum. Es entspricht einer korrekten Klassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz A bei der Identitätsprüfung auf Substanz A als „identifiziert“ beurteilt wird.

Das Falsch-Negativ-Ergebnis bezeichnet ein während der Validierung fälschlich als Nicht-Identität klassifiziertes Spektrum. Es entspricht einer falschen Klassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz A bei der Identitätsprüfung auf Substanz A als „nicht identifiziert“ beurteilt wird.

Die 'Rule of Three' besagt, dass mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit in der nächsten, gleich großen Stichprobe nicht mehr als drei falsche Ergebnisse zu erwarten sind, wenn in der vorliegenden Stichprobe kein falsches Ergebnis vorlag [10, 11].

Die *Spezifität* und die *Erkennungsrate* werden sowohl global als auch für jede Substanz aus den Validierungsläufen ermittelt. Die Angaben werden ergänzt durch den hypothetischen Wert, wenn es drei falsche Ergebnisse mehr gegeben hätte. Diese Prozentangabe folgt in Klammern mit dem 'größer-als'-Zeichen '>', z.B. *Spezifität* 100,000 % (>99,983 %) wenn 17 567 falsche Spektren vorgelegt wurden ohne ein einziges *falsch-positives* Ergebnis.

Je größer die statistische Grundlage ist, desto geringer ist der Einfluss der drei hypothetischen Falsch-Ergebnisse.

Der Mahalanobis-Abstand ist ein Distanzmaß zweier Punkte im n -dimensionalen Vektorraum. Dabei wird die jeweilige Richtungskomponente des Abstands auf die *Standardabweichung* [12] einer n -dimensionalen Verteilung normiert. Im Falle der *Hauptkomponenten-Analyse* [8, 9] bezieht sich diese Normierung auf die Verteilung des jeweiligen Kalibrierdatensatzes einer Klassifikation (Substanz/Substanzgruppe) im *Hauptkomponentenraum* [8]. Der *Mahalanobis-Abstand* eines Punkts (Abbildung eines Spektrums) $\vec{y}$ im n -dimensionalen Hauptkomponentenraum zum Erwartungswert einer n -dimensionalen Verteilung $\mathbf{X}$ ergibt sich dann zu

$$d(\mathbf{X}, \vec{y}) = \sqrt{(\bar{\mathbf{X}} - \vec{y})^T \mathbf{S}^{-1} (\bar{\mathbf{X}} - \vec{y})} \quad \text{mit} \quad \mathbf{X} \in \mathbb{R}^{m \times n}, \vec{y} \in \mathbb{R}^m$$

[13]. Dabei entspricht m der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und n der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren). $\bar{\mathbf{X}}$ ist der Erwartungswert der sich für den Kalibrierdatensatz ergebenden Verteilung (also der Mittelwert der n eingehenden Messungen). $\mathbf{S}^{-1}$ ist die inverse Kovarianzmatrix [12] der Verteilung $\mathbf{X}$.

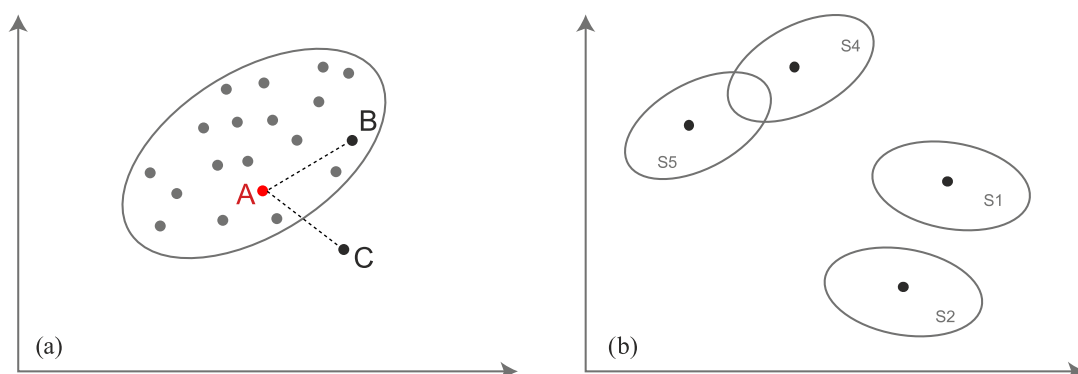


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C . Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S_4 und S_5 ist kleiner als zwischen S_1 und S_2 . Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

Der *Mahalanobis-Abstand* bietet Vorteile gegenüber dem euklidischen Abstand: Er berücksichtigt bei der Berechnung der Distanz die statistischen Eigenschaften einer Datenpunktmenge (Messserie), d.h. Mittelwert, Varianz und Kovarianz der Datenpunkte [14]. Der *Mahalanobis-Abstand* wird bei

der Erstellung der Referenzdatenbank zur Bewertung der Spektren unterschiedlicher Proben einer Substanz eingesetzt.

Ein chemometrisches Modell ist ein auf statistischen Methoden basierender Klassifikator [8, 9]. Durch den jeweiligen zum Einsatz kommenden Algorithmus (z.B. *Hauptkomponentenanalyse*, *Clusteranalyse*) wird das Maximum an chemischen Informationen aus Messdaten extrahiert. Dabei werden systematische oder physikalische Störgrößen durch geeignete Datenvorbehandlung möglichst eliminiert [15, 16].

An vielen Stellen in diesem Dokument wird im Sinne eines einfacheren Verständnisses der Begriff **Datenbank** anstelle von *chemometrisches Modell* verwendet – in gleicher Weise wie im *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3].

Die Referenzproben werden zum Aufbau der Datenbank verwendet. An ihnen werden die *Referenzspektren* aufgenommen. In der Fachsprache der Chemometrie sagt man eher: Bei der *Kalibrierung* wird aus den an *Kalibrierproben* aufgenommenen *Kalibrierspektren* ein *chemometrisches Modell* generiert, dessen Qualität anschließend in der *Validierung* beurteilt wird.

Referenzproben werden aus apotheken-üblichen Quellen in pharmazeutischer Qualität beschafft. Ihre Identität wird geprüft. Die Referenzspektren werden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. In der Dokumentation werden u.a. Hersteller und Chargen-Nummer festgehalten.

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* wurden insgesamt 79 892 Spektren von 12 766 verschiedenen Chargen von insgesamt 422 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

Typ A Kalibrierspektren. Dies sind die in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangenen Spektren. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Detaillierte Informationen zu den Chargen bzw. Proben finden sich auf den jeweiligen Validierungsberichten in den Abschnitten *Kalibrierproben* und *Typ A* bzw. in [Anhang A](#).

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)	217	615	26 311

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 26 311 Spektren von 615 Chargen von 217 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Detaillierte Informationen zu den Chargen bzw. Proben finden sich auf den jeweiligen Validierungsberichten im Abschnitt *Typ B* bzw. in [Anhang B](#).

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)	384	701	25 290

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 25 290 Spektren von 701 Chargen von 384 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgte durch *Apo-Ident*-Kunden. Detaillierte Informationen zu den Chargen bzw. Proben finden sich auf den jeweiligen Validierungsberichten im Abschnitt *Typ C* bzw. in [Anhang C](#).

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)	307	12 024	28 291

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 28 291 Spektren von 12 024 Chargen von 307 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob alle in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar sind. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit den in der Substanzklasse *Arzneistoffe*

Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.) enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	26 311	0	3 788 784
Typ B	0	11 371	985	3 650 333
Typ C	0	22 901	2102	4 075 061

Alle in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen sind mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 74 %)	100,000 00 % (> 99,963 01 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 71 %)	90,578 92 % (> 90,522 17 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,996 49 %)	89,164 89 % (> 88,875 59 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aceton**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30539-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aceton; Acetinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aceton* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Aceton* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hedinger	Aceton	011152B	30539	40	zu erfassen
Hedinger	Aceton	011215B	31575	40	1505477
Otto Fischar	Aceton	4203051	31580	40	20130513

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aceton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aceton*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Otto Fischar	Aceton	KA	40
Hedinger	Aceton	011215B	20
Otto Fischar	Aceton	4203051	20

- 25 210 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 200 Spektren von 73 *Apo-Ident*-Kunden aus 93 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aceton*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Aceton	11134B	1
Hedinger	Aceton	11065B	1
Hedinger	Aceton	11139b	1
Sana	Aceton	11143B	2
Anzag/Dr. Seeger	Aceton	111488	1
Hedinger, Heiligenwiese...	Aceton	11148B	4
Hedinger/Noweda	Aceton	111528	1
Hedinger	Aceton	11152B	1
Hedinger	Aceton	111588	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Aceton	11158B	8
Hedinger	Aceton	11163B	2
Hedinger , Noweda	Aceton	11168B	4
Hedinger	Aceton	111688	1
Hedinger/Otto	Aceton	111738	1
Hedinger	Aceton	11173B	11
Hedinger/Gehe	Aceton	11177B	2
Hedinger	Aceton	111828	2
Hedinger	Aceton	11182B	4
Hedinger/Noweda	Aceton	111858	1
Hedinger/Anzag 03.06.2013	Aceton	11185B	5
Hedinger	Aceton	11187B	4
Hedinger/Noweda	Aceton	111888	1
Hedinger	Aceton	11188B	6
Hedinger/Otto	Aceton	11193B	3
Hedinger/Phönix	Aceton	11195B	3
Hedinger	Aceton	11199B	4
Hedinger / Sanacorp	Aceton	112038	1
Hedinger/Sanacorp	Aceton	11200B	1
Hedinger / Sanacorp	Aceton	11203B	2
Hedinger/Gehe	Aceton	11210B	5
AHD/18.11.14/Hedinger	Aceton	112158	1
Hedinger	Aceton	11215B	1
Alliance health 12.01.15	Aceton	11218B	1
Hedinger/Gehe	Aceton	11227B	1
Hedinger/Noweda	Aceton	11226B	1
Fischar	Aceton	2051408	1
Fischbar	Aceton	2101205	1
Hedinger	Aceton	4061306	1
Fischar	Aceton	4091513	1
Fischbar	Aceton	4101302	1
Hedinger	Aceton	8121401	1
Fischar	Aceton	6021303	1
Fischar	Aceton	5041403	1
Hedinger	Aceton	10091304	1
Hedinger/AHD	Aceton	110958A2010	1
otto fischar	Aceton	12011501	1
Hedinger/ Phoenix	Aceton	1214M1002	1
otto fischar	Aceton	14031502	1
Hedinger	Aceton	16061404	1
Fischar	Aceton	16101206	1
Fischbar	Aceton	17091206	1
Hedinger	Aceton	16081301	1
Hedinger	Aceton	16101402	1
Hedinger	Aceton	18011306	1
Hedinger	Aceton	19041301	1
Fischbar	Aceton	22091201	1
Fischar	Aceton	22111302	1
otto fischar	Aceton	23061503	1
Fischar	Aceton	25101302	1
Hedinger	Aceton	25071411	1
Hedinger	Aceton	2704211002	1
Fischar	Aceton	28031301	1
Fischar	Aceton	30081301	1
Hedinger	Aceton	2713M1002	1
Hedinger/Gehe	Aceton	311092	1
Fischar	Aceton	4008978161101	1
Fischar/ Phönix	Aceton	4202022	1
Fischer/Gehe	Aceton	4201051	1
fischer/Anzag	Aceton	4202061	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kehr	Aceton	4202021	1
Phönix/Fischar	Aceton	4202052	3
Fischar/Gehe	Aceton	4202101	3
Phönix	Aceton	4202112	1
Fischer/Sanacorp	Aceton	420301	1
Fischar	Aceton	4203011	4
Fischar/ Phönix	Aceton	4203031	29
otto fischar, gehe	Aceton	4203032	3
Fischar	Aceton	4203051	9
Otto Fischer/ Gehe	Aceton	4203101	2
Sanacorp/ Fischar	Aceton	4203111	2
Fischar/Phönix	Aceton	4204012	2
Fischar	Aceton	4204031	1
otto fischar/gehe	Aceton	4204032	1
Fischar/Gehe	Aceton	4204071	1
Fischar	Aceton	90110/1	2
Otto Fischar	Aceton	9011/01	1
Otto Fischer/ Gehe	Aceton	4204091	1
Noweda	Aceton	901101	1
Otto Fischar	Aceton	90205/1	1
Caelo	Aceton	606001008	1
Fischar	Aceton	4202062	1

- 28 091 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 693 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Aceton* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Aceton* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	80	0	25 210
Typ C	0	133	67	28 091

Die Substanz/Substanzgruppe *Aceton* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	66,5000 % (> 65,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30539	30539	0,00	134,49
31575	31575	0,00	139,30
31580	31575	5,52	136,08

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	all-rac-alpha-Tocopherolacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüffert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31020-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

all-rac-alpha-Tocopherolacetat; alpha-Tocopherolacetat; int-rac-alpha-Tocopherylis acetat; Tocopherylis acetatis; Vitamin E-acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherolacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherolacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	all-rac-alpha-To...	12362307	31020	40	1402688
Caelo	all-rac-alpha-To...	13396304	31371	40	20131211
Euro OTC	all-rac-alpha-To...	1411025-01	31646	40	20141216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherol-acetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 128 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherol-acetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	zu erfassen	30
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	10159809	40
Euro OTC	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	1201009-01	40
Euro OTC	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	1411025-01	18

- 25 162 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 135 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherolacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	13217201	9
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	13075202	2
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	13217205	6
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	13217202	2
Alliance health 05.01.15	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	13396305	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	14011512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	14076805	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	14076806	1
Audor Pharma	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	AP11300004	1
Audor Pharma	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	AP12362305T	3
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	70913Toc	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12053802	9
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12319401	3
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12053809	2
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12319402	5
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12362302	13
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12362307	18
Euro OTC	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	1301010-01	5
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12L14-N06	6
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	19071302	1
Audor Pharma	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	AP11300004T	4
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	16091301	1
Audor Pharma	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	AP12362305	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12053803	3
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	14B03-B06-294690	1
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12I28-B40	2
Noweda	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	912303112	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	10247405	1
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	8120	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	11300001	3
Euro OTC	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	11300002	4
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	11300003	2
Noweda	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	1208020-01	5
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12E16-N06	2
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12G12-No7	1
Gehe	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	UT10100297	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	14363401	2
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	11300005	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	11043007	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	7123623	1
PHOENIX am 27.03.2014	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	1310005-01	1
Fagron	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12/28-B40-288705	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	13396306	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	11043011	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	12319042	1
Caelo	all-rac-alpha-Tocopherolacetat	20231012-4	1

- 28 156 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 738 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherolacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *all-rac-alpha-Tocopherolacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	128	0	25 162
Typ C	0	128	7	28 156

Die Substanz/Substanzgruppe *all-rac-alpha-Tocopherolacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 95,3125 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	94,8148 % (> 92,5926 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31020	31020	0,00	39,58
31371	31020	8,82	40,41
31646	31020	3,08	38,98

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ameisensäure 85%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30591-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ameisensäure 85%; Acidum formicicum 85 %; Acidum formicicum crudum 85%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ameisensäure 85%	11194901	30591	40	1402561
Caelo	Ameisensäure 85%	13373301	31320	40	20131118

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 21 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ameisensäure 85%	13373301	20
Caelo	Ameisensäure 85%	12345	1

- 25 269 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Ameisensäure 85%	170912	1
Hedinger	Ameisensäure 85%	383338	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ameisensäure 85%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	1	25 269
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Ameisensäure 85%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	95,2381 % (> 80,9524 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30591	30591	0,00	411,70
31320	30591	3,82	419,55

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Angelikawurzelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30939-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Angelikawurzelöl; Angelica archangelica oleum; Oleum angelicae (e radice)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Angelikawurzelöl	11352704	30939	50	1403252
Caelo	Angelikawurzelöl	13157610	31632	40	1511618

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 221 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Angelikawurzelöl	13157610	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.

Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Angelikawurzelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	90	0	26 221
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30939	30939	0,00	14,77
31632	31632	0,00	19,62

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Anisöl / Sternanisöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30205-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Anisöl / Sternanisöl; Anisöl; Oleum anisi; Oleum anisi stellati; Sternanisöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl / Sternanisöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl / Sternanisöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sternanisöl	10319003	30205	40	20101109
Caelo	Sternanisöl	13056105	31158	40	1405104

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sternanisöl	13358202	31404	40	20131105
Euro OTC	Sternanisöl	1303017-01	31525	40	20130422
Caelo	Anisöl	14230101	31596	40	AR-15-FG-004287-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl* / *Sternanisöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl* / *Sternanisöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sternanisöl	1303017-01	20
Caelo	Anisöl	14150301	60
Caelo	Anisöl	14230101	20

- 25 190 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 382 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 46 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl* / *Sternanisöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sternanisöl	13051404	1
Caelo	Sternanisöl	13358208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sternanisöl	13358202	3
Caelo	Sternanisöl	14195202	1
Caelo	Sternanisöl	14125501	1
Caelo	Sternanisöl	27041501	1
Caelo	Sternanisöl	29081504	1
Caelo	Sternanisöl	13358209	1
Caelo	Sternanisöl	5021403	1
Taoasis	Sternanisöl	106155	1
Caelo	Sternanisöl	11352402	6
Caesar/Noweda	Sternanisöl	411I-01953	1
Caelo	Sternanisöl	11352409	6
Anzag 10.12.12	Sternanisöl	1206014-01	1
Caelo	Sternanisöl	1135409	1
Caelo	Sternanisöl	1232207	1
Caelo	Sternanisöl	12322501	2
Klenk	Sternanisöl	12322503	3
Caelo	Sternanisöl	12322505	1
Caelo	Sternanisöl	12322507	3
Caelo	Sternanisöl	13056105	6
Caelo	Sternanisöl	13358201	1
Caelo	Sternanisöl	21111302	1
Caelo	Sternanisöl	28051310	1

- 28 245 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 761 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Anisöl* / *Sternanisöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Anisöl* / *Sternanisöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	100	0	25 190
Typ C	0	45	1	28 245

Die Substanz/Substanzgruppe *Anisöl* / *Sternanisöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	97,8261 % (> 91,3043 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30205	31596	6,93	89,39
31158	31158	0,00	81,69
31404	31158	8,50	93,36
31525	31158	6,75	90,31
31596	31596	0,00	96,61

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aprikosen-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31242-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aprikosen-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aprikosen-Aroma	13D08-N08	31242	40	1407103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 271 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aprikosen-Aroma	11J11-N03	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Aprikosen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	26 271
Typ B	0	34	6	25 250
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Aprikosen-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9635 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	85,0000 % (> 77,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31242	31242	0,00	53,78

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bananen-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31105-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bananen-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bananen-Aroma	12302509	31105	40	1404166
Caelo	Bananen-Aroma	14353702	31606	40	20141202

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bananen-Aroma	14353702	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bananen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31105	31105	0,00	101,23
31606	31105	3,42	99,38

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Basilikumöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30618-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Basilikumöl; Basilici oleum; Oleum basilici

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Basilikumöl	11346902	30618	40	20111208
Caelo	Basilikumöl	13153601	31162	40	1404505
Caelo	Basilikumöl	13395803	31415	40	20131211

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basilikumöl	11035902	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Basilikumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30618	31162	3,49	87,52
31162	31162	0,00	92,71
31415	31162	3,82	93,01

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Basis Cordes® RK
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30892-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Basis Cordes® RK

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ICHTHYOL	Basis Cordes® RK	12A114	30892	60	1405097
ICHTHYOL	Basis Cordes® RK	13A038	31078	40	20130301
ICHTHYOL	Basis Cordes® RK	14A087	31660	40	1511145

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 863 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 171 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 50 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ICHTHYOL	Basis Cordes® RK	10A001	30
ICHTHYOL	Basis Cordes® RK	14A087	20

- 25 240 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 125 Spektren von 65 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basis Cordes® RK	13A103	9
Ichthyol	Basis Cordes® RK	10071401	1
Ichthyol-Gesellschaft/P...	Basis Cordes® RK	13A039	7
Ichthyol	Basis Cordes® RK	13A104	12
Ichthyol/Gehe	Basis Cordes® RK	13A206	8
Ichthyol	Basis Cordes® RK	14A038	4
Ichthyol Gesellschaft	Basis Cordes® RK	14A148	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	14a087	1
Ichthyol /Gehe	Basis Cordes® RK	14A087	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichthyol Gesellschaft C...	Basis Cordes® RK	11A079	4
Ichthyol	Basis Cordes® RK	28011507	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	20061501	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	10A064	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	11A156	4
Ichthyol - Gesellschaft	Basis Cordes® RK	11A079	1
ichthyol	Basis Cordes® RK	1213Q-03300	1
Caelo	Basis Cordes® RK	12345	1
Gehe	Basis Cordes® RK	12A030	5
Ichthyol Gesellschaft C...	Basis Cordes® RK	12A045	12
Ichthyol Gesellschaft C...	Basis Cordes® RK	12A046	13
Ichthyol	Basis Cordes® RK	12a046	1
Ichthyol-Gesellschaft	Basis Cordes® RK	12A114	7
Ichthyol	Basis Cordes® RK	12a114	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	12a167	1
Phönix	Basis Cordes® RK	12A167	9
Cordes/AHD	Basis Cordes® RK	13A038	13
Ichthyol	Basis Cordes® RK	12ad30	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	13A039	2
Ichthyol	Basis Cordes® RK	19111208	1
Ichthyol	Basis Cordes® RK	30041301	1

- 28 166 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 756 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Basis Cordes® RK* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	26 171
Typ B	0	50	0	25 010
Typ C	0	118	7	28 078

Die Substanz/Substanzgruppe *Basis Cordes® RK* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4875 %)	94,4000 % (> 92,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30892	30892	0,00	69,40
31078	30892	6,80	67,45
31660	31660	0,00	56,83

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Basiscreme DAC**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30211-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Basiscreme DAC; Amphiphile Creme; Cremor basalis; Unguentum basale

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5215300	30923	80	20120102
Caelo	Basiscreme DAC	13139901	31043	40	20130513
Bombastus	Basiscreme DAC	276100	31059	40	nicht verfügbar
Euro OTC	Basiscreme DAC	1304006-01	31252	40	AR-15-FG-014906-01
Caelo	Basiscreme DAC	14052901	31474	30	AR-15-FG-000163-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 081 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 750 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	91311179	41
Caelo	Basiscreme DAC	10096801	11
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	4758200	41
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5215300	40
Caelo	Basiscreme DAC	11297201	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1301023-01	40
D'ORODERM	Basiscreme DAC	1346001	30
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506025	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506025	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506026	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506026	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506027	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506027	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506028	60
Euro OTC	Basiscreme DAC	1506028	60
Caelo	Basiscreme DAC	123456	1
EuroOTC	Basiscreme DAC	1301023-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	1232	2
Caelo	Basiscreme DAC	13434	1
Caelo	Basiscreme DAC	34557	1
123	Basiscreme DAC	zu erfassen	1

- 24 540 Spektren aus insgesamt 660 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1614 Spektren von 191 *Apo-Ident*-Kunden aus 751 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Basiscreme DAC	13347201	4
Caelo	Basiscreme DAC	13385301	4
Phönix	Basiscreme DAC	6207	1
Caelo	Basiscreme DAC	1319901	3
Phoenix Goettin	Basiscreme DAC	14289601	2
Caelo	Basiscreme DAC	13380901	9
Noweda	Basiscreme DAC	131250001	1
Caelo	Basiscreme DAC	12249501	3
Caelo	Basiscreme DAC	12191901	12
Caelo	Basiscreme DAC	13173501	4
Caelo	Basiscreme DAC	13311401	6
Caelo	Basiscreme DAC	13198301	2
HENRYLAMOTTE/Gehe	Basiscreme DAC	5408000	2
Caelo	Basiscreme DAC	13139801	5
Gehe	Basiscreme DAC	276944	3
Gehe	Basiscreme DAC	278148	2
Fagron	Basiscreme DAC	3987	2
Caelo	Basiscreme DAC	2121403	1
Apomix/Jenne	Basiscreme DAC	4D061014	1
gehe	Basiscreme DAC	5A040414	1
Caelo	Basiscreme DAC	1214I01309	1
Eimermacher	Basiscreme DAC	12170214	2
Caelo	Basiscreme DAC	13051503	1
Gehe	Basiscreme DAC	1302036-01	2
Caelo	Basiscreme DAC	1307003-01	1
Phoenix	Basiscreme DAC	1306002-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1307045-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1301023-01	7
Euro OTC	Basiscreme DAC	1307047-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1308013-01	3
Euro OTC	Basiscreme DAC	1309007-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1309006-01	3
Euro OTC	Basiscreme DAC	1308023-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1309008-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1311005-01	4
Euro OTC	Basiscreme DAC	131100801	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1312004-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1312035-01	1
Euro/Gehe	Basiscreme DAC	1312002-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	1311009-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1312036-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13139901	9
EuRho/Phönix	Basiscreme DAC	1312037-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13249701	2
Caelo	Basiscreme DAC	13347101	7
Caelo	Basiscreme DAC	13347301	5
Caelo	Basiscreme DAC	13377201	4
Caelo	Basiscreme DAC	13378001	5
Caelo	Basiscreme DAC	13377901	6
Caelo	Basiscreme DAC	13381001	6
Caelo	Basiscreme DAC	13381101	2
Caelo	Basiscreme DAC	13381201	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	13384901	2
Caelo	Basiscreme DAC	13385101	2
Caelo	Basiscreme DAC	13386001	2
Caelo	Basiscreme DAC	13386201	3
Caelo	Basiscreme DAC	13386101	1
D'Oroderm	Basiscreme DAC	1346001	2
Fagron	Basiscreme DAC	13E22t06003981	1
Fagron	Basiscreme DAC	13H14-T01-006203	4
Caelo	Basiscreme DAC	13E22-T08-003987	2
Fagron	Basiscreme DAC	13H14-T09	1
Fagron	Basiscreme DAC	13H14-T04-006218	1
Fagron	Basiscreme DAC	13K12-T02-008039	2
Caelo	Basiscreme DAC	13K12-T06-008054	2
Caelo	Basiscreme DAC	13K12-t07-008057	1
Caelo	Basiscreme DAC	14011515	1
Phönix	Basiscreme DAC	14035801	2
Caelo	Basiscreme DAC	14035901	1
Caelo	Basiscreme DAC	14036001	2
Caelo	Basiscreme DAC	14036101	1
Caelo	Basiscreme DAC	140409	1
Caelo	Basiscreme DAC	14052901	2
Caelo	Basiscreme DAC	14053002	1
Caelo	Basiscreme DAC	14053101	1
Caelo	Basiscreme DAC	14053301	2
Caelo	Basiscreme DAC	14053401	1
Caelo	Basiscreme DAC	14053701	4
Caelo	Basiscreme DAC	14053601	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1407055-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	14090401	2
Phoenix 20.06.2014	Basiscreme DAC	14090601	3
Caelo	Basiscreme DAC	14090701	5
Caelo	Basiscreme DAC	14090801	3
Caelo	Basiscreme DAC	14091401	1
Caelo	Basiscreme DAC	14091501	5
GEHE 24.06.2014	Basiscreme DAC	14091601	1
Caelo	Basiscreme DAC	14091701	6
Caelo	Basiscreme DAC	14091801	2
Caelo	Basiscreme DAC	14091901	4
Caelo	Basiscreme DAC	14092001	1
Raben-Apotheke Mildenau	Basiscreme DAC	14143901	3
Phoenix 13.11.14	Basiscreme DAC	14143801	4
Caelo	Basiscreme DAC	14144001	2
Caelo	Basiscreme DAC	14144101	2
Caelo	Basiscreme DAC	14144201	2
Caelo	Basiscreme DAC	14151001	1
Caelo	Basiscreme DAC	14151101	2
Caelo	Basiscreme DAC	14151301	1
Caelo	Basiscreme DAC	14151501	2
Caelo	Basiscreme DAC	14151401	2
Caelo	Basiscreme DAC	14151601	3
Caelo	Basiscreme DAC	14151901	2
Caelo	Basiscreme DAC	14177501	1
Caelo	Basiscreme DAC	14177801	1
Caelo	Basiscreme DAC	14177901	1
Caelo	Basiscreme DAC	14178001	2
Caelo	Basiscreme DAC	14178101	1
Caelo	Basiscreme DAC	14178201	1
Caelo	Basiscreme DAC	14222801	2
Caelo	Basiscreme DAC	14223201	5
Caelo	Basiscreme DAC	14227601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	14232301	3
Caelo	Basiscreme DAC	14227901	1
Caelo	Basiscreme DAC	14238101	1
Caelo	Basiscreme DAC	14238401	1
Allianz Healthcare 20.0...	Basiscreme DAC	14232201	1
Caelo	Basiscreme DAC	14244501	1
Caelo	Basiscreme DAC	14289801	1
Phönix 23.01.15	Basiscreme DAC	14290001	1
Caelo	Basiscreme DAC	14303101	2
Caelo	Basiscreme DAC	14289901	1
Caelo	Basiscreme DAC	142990001	1
Caelo	Basiscreme DAC	14303401	1
Caelo	Basiscreme DAC	14325701	1
Caelo	Basiscreme DAC	14303901	2
Caelo	Basiscreme DAC	14303801	1
Caelo	Basiscreme DAC	14325601	1
Caelo	Basiscreme DAC	14325401	1
Caelo	Basiscreme DAC	14327301	1
Caelo	Basiscreme DAC	14374401	1
Caelo	Basiscreme DAC	14374301	1
Ichthyol / Gehe	Basiscreme DAC	14A10-T06	1
Fagron	Basiscreme DAC	14A10-T06-009259	3
Fagron	Basiscreme DAC	14A13-T04009286	1
Fagron	Basiscreme DAC	14A13-T02-009280	1
Fagron	Basiscreme DAC	14B28T04010673	1
Fagron	Basiscreme DAC	14D08-T04-011692	3
Phönix	Basiscreme DAC	14D08-T02-0002	1
Fagron	Basiscreme DAC	14D08-T03-011689	3
Fagron	Basiscreme DAC	14D085T045011692	1
Fagron	Basiscreme DAC	14D08-T08-011710	3
Fagron	Basiscreme DAC	14F05-T24-012983	3
Fagron	Basiscreme DAC	14F05-T06-012961	1
Fagron	Basiscreme DAC	14D08-T05-011697	1
Fagron	Basiscreme DAC	14F05-T24	1
Fagron	Basiscreme DAC	14F06-T04-013010	1
Fagron	Basiscreme DAC	14J06-T08-015886	1
Fagron	Basiscreme DAC	14F06-T04-013010	1
Fagron	Basiscreme DAC	14J07-T11-015975	2
Caelo	Basiscreme DAC	15000801	2
EuroPharm	Basiscreme DAC	1501008-01	3
EuRho/Phönix	Basiscreme DAC	1502017-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	15040601	1
Caelo	Basiscreme DAC	15064601	1
Caelo	Basiscreme DAC	15071405	1
Caelo	Basiscreme DAC	15070101	2
Caelo	Basiscreme DAC	15164701	1
Gehe	Basiscreme DAC	15040801	1
Caelo	Basiscreme DAC	16061402	1
Caelo	Basiscreme DAC	180615010	1
Caelo	Basiscreme DAC	19081503	1
Caelo	Basiscreme DAC	21081407	1
Caelo	Basiscreme DAC	15250801	1
Caelo	Basiscreme DAC	20021503	1
Caelo	Basiscreme DAC	15184101	1
Caelo	Basiscreme DAC	23041403	1
Caelo	Basiscreme DAC	23061506	1
Caelo	Basiscreme DAC	2514U1309	1
Caelo	Basiscreme DAC	26091405	1
Bombastus	Basiscreme DAC	278398	4
Bombastus	Basiscreme DAC	279962	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Basiscreme DAC	281243	1
gehe	Basiscreme DAC	283915	1
Bombastus	Basiscreme DAC	283918	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	281486	4
Bombastus	Basiscreme DAC	283973	1
Bombastus	Basiscreme DAC	283975	2
Bombastus	Basiscreme DAC	285227	1
Bombastus	Basiscreme DAC	285228	1
Bombastus	Basiscreme DAC	286088	1
Bombastus	Basiscreme DAC	286090	2
Bombastus	Basiscreme DAC	286155	2
Bombastus	Basiscreme DAC	286093	1
Bombastus	Basiscreme DAC	286159	1
Fagron	Basiscreme DAC	286157	1
Bombastus	Basiscreme DAC	286160	2
Bombastus	Basiscreme DAC	286162	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287114	1
Gehe/Bomastus/10.09.14	Basiscreme DAC	287115	2
Bombastus	Basiscreme DAC	287116	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287196	1
Gehe	Basiscreme DAC	287249	1
Gehe	Basiscreme DAC	287868	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287875	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287946	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287944	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287876	1
Gehe	Basiscreme DAC	287947	1
Bombastus	Basiscreme DAC	289530	1
Bombastus	Basiscreme DAC	289667	2
Bombastus	Basiscreme DAC	289669	1
Gehe	Basiscreme DAC	291025	1
Bombastus	Basiscreme DAC	289804	1
Bombastus	Basiscreme DAC	292122	1
Bombastus	Basiscreme DAC	293200	1
Caelo	Basiscreme DAC	31031506	1
Caelo	Basiscreme DAC	31031405	1
P.W.Beyvers	Basiscreme DAC	412/1	4
P.W.Beyvers GmbH/Anzag	Basiscreme DAC	412/2	2
P.W.Beyvers	Basiscreme DAC	440/1	1
P.W.Beyvers	Basiscreme DAC	440/2	2
P.W.Beyvers	Basiscreme DAC	412/3	1
PHOENIX 03.03.2014	Basiscreme DAC	5537200	2
henry lamotte oils gmbh	Basiscreme DAC	5650900	1
Bombastus	Basiscreme DAC	263291	1
Bombastus	Basiscreme DAC	265029	1
Bombastus	Basiscreme DAC	266637	3
Gehe	Basiscreme DAC	266525	1
Bombastus	Basiscreme DAC	266752	1
Gehe	Basiscreme DAC	266663	1
Bombastus	Basiscreme DAC	268815	2
Bombastus	Basiscreme DAC	266749	1
Bombastus	Basiscreme DAC	268821	1
Bombastus	Basiscreme DAC	268820	2
Anzag 27.08.2012	Basiscreme DAC	268819	1
Bombastus	Basiscreme DAC	263429	1
Bombastus	Basiscreme DAC	268925	6
PHOENIX am 08.06.2012	Basiscreme DAC	269997	1
Bombastus	Basiscreme DAC	270000	2
Bombastus	Basiscreme DAC	269996	1
Bombastus	Basiscreme DAC	270157	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Basiscreme DAC	271999	1
Gehe	Basiscreme DAC	272000	1
Bombastus	Basiscreme DAC	272084	6
Bombastus	Basiscreme DAC	272086	2
Phoenix	Basiscreme DAC	272091	1
Bombastus	Basiscreme DAC	272093	1
Bombastus	Basiscreme DAC	272215	4
Bombastus	Basiscreme DAC	272216	2
Phönix 22.11.12	Basiscreme DAC	272218	1
Phoenix	Basiscreme DAC	272219	2
Bombastus	Basiscreme DAC	272221	1
Bombastus	Basiscreme DAC	272464	2
Caelo	Basiscreme DAC	1061303	1
Caelo	Basiscreme DAC	1081302	1
Caelo	Basiscreme DAC	213M-01309	1
Eimermacher	Basiscreme DAC	2770713	1
Gehe	Basiscreme DAC	4A131113	1
Caelo	Basiscreme DAC	513Q-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	5091308	1
Caelo	Basiscreme DAC	3121302	1
Caelo	Basiscreme DAC	8111302	1
Caelo	Basiscreme DAC	913I-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	713I-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	1004211309	1
KEHR / Beyvers GmbH	Basiscreme DAC	71112PML01	1
Caelo	Basiscreme DAC	1013Q-01309	2
Caelo	Basiscreme DAC	8011302	1
Noweda	Basiscreme DAC	11/30-T01	5
Caelo	Basiscreme DAC	11011405	1
Caelo	Basiscreme DAC	11101302	1
Caelo	Basiscreme DAC	1109211309	1
EuRho	Basiscreme DAC	1108002-01	1
Europharm/Otto	Basiscreme DAC	1111028-01	3
Euro OTC	Basiscreme DAC	1110037-01	1
EuRho Anzag ek:33,16 03...	Basiscreme DAC	1111027-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	11110023-01	1
Phönix	Basiscreme DAC	1111029-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	11033-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1111041-01	1
EuRho	Basiscreme DAC	1111048-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1111051-01	2
EuRho	Basiscreme DAC	1111050-01	1
Noweda	Basiscreme DAC	11229001	1
Gehe	Basiscreme DAC	111105101	1
Caelo	Basiscreme DAC	11206201	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Basiscreme DAC	11278901	1
Caelo	Basiscreme DAC	11278701	1
Caelo	Basiscreme DAC	11295801	2
Caelo	Basiscreme DAC	11296301	1
Caelo	Basiscreme DAC	11295701	1
Caelo	Basiscreme DAC	11279401	1
Caelo	Basiscreme DAC	11296501	1
Caelo	Basiscreme DAC	11296601	1
Caelo	Basiscreme DAC	11296701	1
Caelo	Basiscreme DAC	11296901	1
Caelo	Basiscreme DAC	11297001	1
Caelo	Basiscreme DAC	11297201	8
Fagron	Basiscreme DAC	11297301	2
Kehr	Basiscreme DAC	1130501	1
Fagron	Basiscreme DAC	1130-T01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	11330201	1
Caelo	Basiscreme DAC	11330601	1
Caelo	Basiscreme DAC	11330101	2
Caelo	Basiscreme DAC	11330401	1
Caelo	Basiscreme DAC	11330301	1
Fagron	Basiscreme DAC	11B11-T05	4
Noweda	Basiscreme DAC	11K06-T01	6
Noweda	Basiscreme DAC	11130-T01	1
Caelo	Basiscreme DAC	12000401	1
Noweda	Basiscreme DAC	11130-t01	1
Caelo	Basiscreme DAC	12000101	1
Caelo	Basiscreme DAC	12000501	3
Caelo	Basiscreme DAC	12000601	1
Caelo	Basiscreme DAC	12004901	2
Caelo	Basiscreme DAC	12005101	1
Caelo	Basiscreme DAC	12005201	2
Caelo	Basiscreme DAC	12005401	1
Caelo	Basiscreme DAC	12005501	5
Noweda	Basiscreme DAC	12005601	2
Caelo	Basiscreme DAC	12005701	6
Doroderm GmbH/ Noweda	Basiscreme DAC	1202001	5
Euro OTC	Basiscreme DAC	1204004-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1204023-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1204024-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1204025-01	2
Klenk	Basiscreme DAC	1205004-01	2
Anzag 25.10.12 ek:33,15EUR	Basiscreme DAC	1205005-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	1205007-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1205018-01	3
Euro OTC	Basiscreme DAC	1205019-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1205040-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1205041-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1205044-01	2
Caelo	Basiscreme DAC	12062001	2
DAC 2011	Basiscreme DAC	12061901	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1205043-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	12061701	1
Caelo	Basiscreme DAC	12061601	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Basiscreme DAC	12062601	3
Caelo	Basiscreme DAC	12062701	2
Caelo	Basiscreme DAC	12062801	1
Caelo	Basiscreme DAC	12063001	3
Caelo	Basiscreme DAC	12063101	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1209037-01	2
Caelo	Basiscreme DAC	12071202	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	120903701	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1209038-01	2
Anzag 14.01.2013	Basiscreme DAC	1210011-01	4
Hirsch	Basiscreme DAC	1210054-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1210044-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1210055-01	2
Caelo	Basiscreme DAC	12111202	1
Caelo	Basiscreme DAC	12101203	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1212025-01	2
anzag 29.01.13 ek: 33,15EUR	Basiscreme DAC	1212027-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1212028-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	121202801	1
Bombastus	Basiscreme DAC	1212029-01	3
Caelo	Basiscreme DAC	1213M-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	12159301	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Basiscreme DAC	121209-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	12159201	1
Caelo	Basiscreme DAC	12159401	2
Caelo	Basiscreme DAC	12159601	5
Caelo	Basiscreme DAC	12167901	11
Caelo	Basiscreme DAC	12168001	2
Caelo	Basiscreme DAC	12168101	1
Caelo	Basiscreme DAC	12168201	1
Caelo	Basiscreme DAC	12168301	2
Caelo	Basiscreme DAC	12174801	2
Caelo	Basiscreme DAC	12174901	3
Caelo	Basiscreme DAC	12175001	5
Caelo	Basiscreme DAC	12175201	1
Cealo/Gehe	Basiscreme DAC	12175101	1
Caelo	Basiscreme DAC	12178301	4
Caelo	Basiscreme DAC	12178401	1
Caelo	Basiscreme DAC	12191701	1
Caelo	Basiscreme DAC	12191801	3
Caelo	Basiscreme DAC	12191902	1
Caelo	Basiscreme DAC	12192201	2
Caelo	Basiscreme DAC	12192001	2
Caelo	Basiscreme DAC	12192101	1
Caelo	Basiscreme DAC	12240801	3
Caelo	Basiscreme DAC	12240901	4
Caelo	Basiscreme DAC	12241001	4
anzag, 20.11.2012	Basiscreme DAC	12245001	2
Caelo	Basiscreme DAC	12241101	1
phönix, 13.11.2012	Basiscreme DAC	12241201	1
Erika apotheke	Basiscreme DAC	1224501	1
Caelo	Basiscreme DAC	12245201	1
Caelo	Basiscreme DAC	12245101	2
Cealo	Basiscreme DAC	12249401	4
Caelo	Basiscreme DAC	12262402	2
Caelo	Basiscreme DAC	12262501	4
Caelo	Basiscreme DAC	12249701	2
Caelo	Basiscreme DAC	12262601	1
Caelo	Basiscreme DAC	12262801	4
Caelo	Basiscreme DAC	12262901	4
Kehr	Basiscreme DAC	12263101	2
Caelo	Basiscreme DAC	12263001	1
Caelo	Basiscreme DAC	12263201	5
Caelo	Basiscreme DAC	12263401	4
Caelo	Basiscreme DAC	12263301	2
Noweda	Basiscreme DAC	12263501	1
Caelo	Basiscreme DAC	12289701	4
Caelo	Basiscreme DAC	12303901	2
Caelo	Basiscreme DAC	12304701	10
Kehr	Basiscreme DAC	12304801	6
Caelo	Basiscreme DAC	12304901	2
Caelo	Basiscreme DAC	12305001	4
Caelo	Basiscreme DAC	12305101	1
Caelo	Basiscreme DAC	12305301	5
Caelo	Basiscreme DAC	12339001	1
Caelo	Basiscreme DAC	12339101	3
Caelo	Basiscreme DAC	12339201	7
Krieger	Basiscreme DAC	12339301	3
Caelo	Basiscreme DAC	12339401	5
Caelo	Basiscreme DAC	12343801	3
Caelo	Basiscreme DAC	12347101	2
Gehe	Basiscreme DAC	12347301	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Basiscreme DAC	129037-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	12384002	2
Caelo	Basiscreme DAC	125044-1	1
Caelo	Basiscreme DAC	1239201	1
Fagron	Basiscreme DAC	12C02-T08	5
Caelo	Basiscreme DAC	12347401	1
Fagron	Basiscreme DAC	12C26-T04	1
Fagron	Basiscreme DAC	12C02-T08	1
Großhandel	Basiscreme DAC	12C26-T08	3
Fagron	Basiscreme DAC	12C26-T14	1
Fagron	Basiscreme DAC	12G25T03	1
Fagron	Basiscreme DAC	12G25-T03	3
Fagron	Basiscreme DAC	12G25-T04	4
Fagron	Basiscreme DAC	12G25-T06	2
Fagron	Basiscreme DAC	12G25-T10	1
Fagron	Basiscreme DAC	12G25-T12	2
Caelo	Basiscreme DAC	130000601	1
Caelo	Basiscreme DAC	13000501	1
Phönix	Basiscreme DAC	13000601	2
Phönix	Basiscreme DAC	13000701	1
Caelo	Basiscreme DAC	13000801	2
Caelo	Basiscreme DAC	13000901	1
Caelo	Basiscreme DAC	13007001	4
Caelo	Basiscreme DAC	13007101	3
Caelo	Basiscreme DAC	13007201	3
Caelo	Basiscreme DAC	13007301	2
EuRho	Basiscreme DAC	1301022-01	5
Euro OTC	Basiscreme DAC	130102301	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1301042-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1301040-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1301043-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1301044-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13012401	8
Caelo	Basiscreme DAC	13012501	3
Caelo	Basiscreme DAC	13012601	2
Caelo	Basiscreme DAC	13016901	2
Caelo	Basiscreme DAC	13016801	1
Caelo	Basiscreme DAC	13017001	2
Caelo	Basiscreme DAC	13017201	2
EuRho	Basiscreme DAC	1302009-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	130201001	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1302037-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13022401	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1304004-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1304005-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1304006-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1305012-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1306001-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1306007-01	1
Euro/Noweda	Basiscreme DAC	1306008-01	3
Euro OTC	Basiscreme DAC	1306019-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1306020-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	130603001	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1306031-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1306044-01	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1307035-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	130703601	2
Caelo	Basiscreme DAC	130704501	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	130802-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13082101	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	13082203	7
Caelo	Basiscreme DAC	13083101	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1309005-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1311007-01	2
Caelo	Basiscreme DAC	13111101	3
Caelo	Basiscreme DAC	13111201	3
Caelo	Basiscreme DAC	13111301	5
Phönix	Basiscreme DAC	13111401	2
Caelo	Basiscreme DAC	13115601	7
Caelo	Basiscreme DAC	13115701	3
Caelo	Basiscreme DAC	13115801	3
Caelo	Basiscreme DAC	13115901	3
Caelo	Basiscreme DAC	13116001	2
Euro OTC	Basiscreme DAC	1312001-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13120101	3
Caelo	Basiscreme DAC	13120201	2
Caelo	Basiscreme DAC	13120301	6
Caelo	Basiscreme DAC	13125001	4
Caelo	Basiscreme DAC	13125101	1
Caelo	Basiscreme DAC	13139702	10
Caelo	Basiscreme DAC	13140001	3
Caelo	Basiscreme DAC	1315601	1
Caelo	Basiscreme DAC	13158501	6
Caelo	Basiscreme DAC	13158440	1
Caelo	Basiscreme DAC	13158601	3
Caelo	Basiscreme DAC	13158801	3
Caelo	Basiscreme DAC	13173301	1
Caelo	Basiscreme DAC	13173601	14
Caelo	Basiscreme DAC	13187701	1
Caelo	Basiscreme DAC	13173701	3
Caelo	Basiscreme DAC	13187801	12
Caelo	Basiscreme DAC	13187901	8
Caelo	Basiscreme DAC	13188001	5
Caelo	Basiscreme DAC	13188101	2
Caelo	Basiscreme DAC	13188401	4
Caelo	Basiscreme DAC	13188501	6
Caelo	Basiscreme DAC	13188601	3
Caelo	Basiscreme DAC	13188701	5
Caelo	Basiscreme DAC	1319702	1
Caelo	Basiscreme DAC	13198501	1
Caelo	Basiscreme DAC	13198601	8
Caelo	Basiscreme DAC	13198701	4
Caelo	Basiscreme DAC	13198801	16
Caelo	Basiscreme DAC	13198901	6
Caelo	Basiscreme DAC	13199001	9
Caelo	Basiscreme DAC	13199101	17
Euro OTC	Basiscreme DAC	13201101	1
Caelo	Basiscreme DAC	132011-01	1
Caelo	Basiscreme DAC	13249702	3
Caelo	Basiscreme DAC	13249801	3
Caelo	Basiscreme DAC	13249901	3
Caelo	Basiscreme DAC	13250001	8
Caelo	Basiscreme DAC	13252101	3
Caelo	Basiscreme DAC	13310901	5
Caelo	Basiscreme DAC	13311201	5
Caelo	Basiscreme DAC	13311101	2
Caelo	Basiscreme DAC	13311301	5
Caelo	Basiscreme DAC	13311502	1
Caelo	Basiscreme DAC	13311601	1
Fagron	Basiscreme DAC	13311701	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	13311801	6
Caelo	Basiscreme DAC	13311901	4
Caelo	Basiscreme DAC	13312001	3
Caelo	Basiscreme DAC	13312301	4
Caelo	Basiscreme DAC	1331201	1
Caelo	Basiscreme DAC	13312101	1
Caelo	Basiscreme DAC	13312401	1
Caelo	Basiscreme DAC	1331801	1
Caelo	Basiscreme DAC	13378201	4
Caelo	Basiscreme DAC	13378101	5
Caelo	Basiscreme DAC	1387801	1
Caelo	Basiscreme DAC	13385201	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A09T10000232	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A08-T06-000034	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T10-000232	3
Caelo	Basiscreme DAC	13A09-T10-232	2
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T12-236	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T14-000244	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T12-000238	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T18-000259	2
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T14-000244	1
Fagron	Basiscreme DAC	13C05-T-003297	1
Eurho/Phoenix	Basiscreme DAC	13C05-T03-001756	6
Fagron	Basiscreme DAC	13C05-T09-001778	3
Fagron	Basiscreme DAC	13C05-T10-003297	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E21-T04-003893	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E20-T01-003865	2
Fagron	Basiscreme DAC	13E21-T05-003897	5
Caelo	Basiscreme DAC	13E21-T06-003900	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E21-T08-003906	9
Großhandel	Basiscreme DAC	13E21-T09-003911	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E22-T07-003984	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E22-T04-003975	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E22T09003991	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E22-T05-003978	1
Gehe	Basiscreme DAC	13E22T05003978	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T06-004008	3
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-004023	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T07-004011	2
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T09	3
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T08-004015	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T12	1
Fagron	Basiscreme DAC	13h14_t02_006207	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T10-004023	1
Fagron	Basiscreme DAC	13E23-T16-004035	1
Fagron	Basiscreme DAC	13H14T02006207	1
Caelo	Basiscreme DAC	14144202	1
Caelo	Basiscreme DAC	18071302	1
Caelo	Basiscreme DAC	16B290713	1
Caelo	Basiscreme DAC	1713M-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	160704	1
Caelo	Basiscreme DAC	17061305	1
Caelo	Basiscreme DAC	19021304	1
Caelo	Basiscreme DAC	19101302	1
Caelo	Basiscreme DAC	2025-T05	1
P.W.Beyvers GmbH	Basiscreme DAC	207/1	6
Gehe	Basiscreme DAC	219/1	9
Anzag	Basiscreme DAC	207/2	2
Ferdi	Basiscreme DAC	21220113	1
P.W.Beyvers GmbH	Basiscreme DAC	219/2	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme DAC	22031303	1
Caelo	Basiscreme DAC	22041306	1
Caelo	Basiscreme DAC	2213V01309	1
P.W.Beyvers	Basiscreme DAC	229/1	5
Gehe	Basiscreme DAC	229/2	9
Beyvers	Basiscreme DAC	234/2	7
P.W.Beyvers GmbH / Phoe...	Basiscreme DAC	234/1	3
P.W. Beyvers	Basiscreme DAC	234/3	2
Caelo	Basiscreme DAC	24091301	1
Ensbona/Eimermacher	Basiscreme DAC	24550213	1
Caelo	Basiscreme DAC	25011401	1
P.W.Beyvers GmbH / Phoe...	Basiscreme DAC	243/3	1
Caelo	Basiscreme DAC	25021402	1
Caelo	Basiscreme DAC	26061204	1
Gehe	Basiscreme DAC	272367	1
Caelo	Basiscreme DAC	272369	2
Gehe	Basiscreme DAC	272373	2
Bombastus	Basiscreme DAC	272375	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275173	1
Gehe	Basiscreme DAC	275147	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275182	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275181	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275279	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275273	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275282	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275438	6
Bombastus	Basiscreme DAC	275590	3
AHD, 05.04.2013	Basiscreme DAC	275439	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275440	1
Anzag 19.02.2013	Basiscreme DAC	275444	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275447	1
Bombastus	Basiscreme DAC	276950	1
Phoenix	Basiscreme DAC	275591	2
Bombastus	Basiscreme DAC	276948	1
Bombastus	Basiscreme DAC	277099	13
Caelo	Basiscreme DAC	277111	1
Gehe	Basiscreme DAC	277109	1
Gehe	Basiscreme DAC	278392	2
Bombastus	Basiscreme DAC	277112	1
Bombastus	Basiscreme DAC	278396	2
Bombastus	Basiscreme DAC	278397	1
Bombastus	Basiscreme DAC	278470	1
Gehe	Basiscreme DAC	278401	1
Bombastus	Basiscreme DAC	278474	5
Bombastus	Basiscreme DAC	278475	2
Bombastus	Basiscreme DAC	278479	2
Bombastus	Basiscreme DAC	278556	5
Bombastus	Basiscreme DAC	278553	1
Bombastus	Basiscreme DAC	279958	3
Bombastus	Basiscreme DAC	278559	1
Caelo	Basiscreme DAC	279963	1
Phönix, 28.10.2013	Basiscreme DAC	279961	2
Bombastus	Basiscreme DAC	279964	2
AHD, 02.12.13	Basiscreme DAC	280079	1
Bombastus	Basiscreme DAC	280080	4
Gehe	Basiscreme DAC	280082	3
Caelo	Basiscreme DAC	28031401	1
Caelo	Basiscreme DAC	28031404	1
gehe	Basiscreme DAC	281235	1
Gehe	Basiscreme DAC	281237	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Basiscreme DAC	281239	1
Apomix / AHD	Basiscreme DAC	281328006/14	1
Bombastus	Basiscreme DAC	281328	1
Bombastus	Basiscreme DAC	281331	3
Bombastus	Basiscreme DAC	282723	2
Eimermacher	Basiscreme DAC	28310913	2
Bombastus	Basiscreme DAC	282778	1
Bombastus	Basiscreme DAC	283917	1
Bombastus	Basiscreme DAC	283972	1
Bombastus	Basiscreme DAC	286086	1
Caelo	Basiscreme DAC	30111201	1
Caelo	Basiscreme DAC	2901311309	1
Noweda	Basiscreme DAC	30241211	4
Caelo	Basiscreme DAC	31081205	1
Gehe	Basiscreme DAC	319/1	5
P.W.Beyers/Phoenix	Basiscreme DAC	319/2	1
Gehe	Basiscreme DAC	329/1	6
P.W. Beyvers	Basiscreme DAC	329/2	5
Gehe	Basiscreme DAC	340/1	3
P.W. Beyvers / Anzag	Basiscreme DAC	340/2	7
Caelo	Basiscreme DAC	3513I-01309	1
Fagron	Basiscreme DAC	3613E-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	4121	1
Eimermacher	Basiscreme DAC	36140913	1
anzag, 20.11.2012	Basiscreme DAC	412245001	1
Caelo	Basiscreme DAC	4113E-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	4512Q-01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	4913E01309	1
Caelo	Basiscreme DAC	5012Q-01309	1
Noweda	Basiscreme DAC	5099500	3
Noweda	Basiscreme DAC	50995000	1
Noweda	Basiscreme DAC	5099900	1
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5100000	2
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5163300	2
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5163400	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5215300	1
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5215400	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5215500	2
Lamotte/Otto	Basiscreme DAC	5215800	2
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5215700	1
Ensbona/Eimermacher	Basiscreme DAC	52701012	2
Caelo	Basiscreme DAC	5289100	2
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5289000	1
Lamotte/Otto	Basiscreme DAC	5321000	4
Henry Lamotte/Anzag	Basiscreme DAC	5289200	1
Anzag 11.03.13	Basiscreme DAC	5321100	2
Caelo	Basiscreme DAC	5321200	3
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5322100	1
Lamotte/Phoenix	Basiscreme DAC	5322200	2
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5322300	2
Henry Lamotte/ Noweda	Basiscreme DAC	532220	1
Alliance Healthcare	Basiscreme DAC	5322400	1
Lamotte/ Noweda	Basiscreme DAC	5407900	1
post apotheke	Basiscreme DAC	540770	1
lamotte	Basiscreme DAC	5407800	1
Lamotte / Anzag	Basiscreme DAC	5408200	1
Anzag/Lamotte	Basiscreme DAC	5408300	3
Henry Lamotte	Basiscreme DAC	5408100	3
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5489800	3
Henry Lamotte Oils GmbH	Basiscreme DAC	5490100	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Lamotte/ Noweda	Basiscreme DAC	5537300	2
Bombastus	Basiscreme DAC	60090504	1
Caelo	Basiscreme DAC	5537500	1
Bombastus	Basiscreme DAC	6862441	1
ensbona	Basiscreme DAC	74000513	1
Ensbona	Basiscreme DAC	98480713	1
henry lamotte	Basiscreme DAC	5537100	1
henry lamotte	Basiscreme DAC	5650700	1
Bombastus	Basiscreme DAC	266524	1
Bombastus	Basiscreme DAC	269993	1
Caelo	Basiscreme DAC	11279301	3
Gehe	Basiscreme DAC	12005301	1
Anzag	Basiscreme DAC	1205006-01	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	1209039-01	1
Bombastus	Basiscreme DAC	275175	1
Bombastus	Basiscreme DAC	272372	1
Gehe	Basiscreme DAC	275277	1
Bombastus	Basiscreme DAC	282774	1
Bombastus	Basiscreme DAC	286087	1
Anzag	Basiscreme DAC	5215600	1
Gehe	Basiscreme DAC	287941	1
Caelo	Basiscreme DAC	14053201	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287193	1
Bombastus	Basiscreme DAC	287248	1
Bombastus	Basiscreme DAC	289591	1
Bombastus	Basiscreme DAC	292258	1
Bombastus	Basiscreme DAC	292267	1
Bombastus	Basiscreme DAC	294837	1
Caelo	Basiscreme DAC	12344001	1
Caelo	Basiscreme DAC	13311301-3462312170	1
Euro OTC	Basiscreme DAC	13312201	1
Fagron	Basiscreme DAC	13A09-T19-001952	1
Bombastus	Basiscreme DAC	278557	1
Bombastus	Basiscreme DAC	282887	1

- 26 677 Spektren von 230 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 040 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Basiscreme DAC* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	230	0	26 081
Typ B	0	703	47	24 460
Typ C	0	1376	238	26 673

Die Substanz/Substanzgruppe *Basiscreme DAC* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	93,7333 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	85,2540 % (> 85,0682 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30923	31252	10,03	25,33
31043	31252	12,09	27,58
31059	31252	9,60	24,22
31252	31252	0,00	25,84
31474	31474	0,00	25,62

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüffert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30667-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%; Benzalkonii chloridi solutio 50%; Benzalkoniumchlorid-Lösung; Solutio Benzalkonii chlorati 50%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzalkoniumchlo...	11271919	30667	40	1402369
Euro OTC	Benzalkoniumchlo...	1105041V-03	31613	40	20130809

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	112719106	40
Euro OTC	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	1105041-01	40
Euro OTC	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	1105041V-03	20

- 25 190 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 35 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	8041406	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	13152111	3
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	13152121	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	13152125	5
Gehe	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	13152123	2
Fagron	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	1105041-01	5
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	11271906	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	11271912	1
Euro OTC	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	1105041V-03	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	11271919	1
Sanacorp	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	12254608	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	12254603	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	12254615	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	12254620	3
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	13152105	4
Löhr Center/	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	2013U-01168	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	31011402	1

- 28 256 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 767 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	100	0	25 190
Typ C	0	35	0	28 256

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	100,0000 % (> 82,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30667	30667	0,00	53,40
31613	30667	7,09	53,01

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzin**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30899-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzin; Aether Petrolei; Benzinum (petrolei); Wundbenzin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzin	12279604	30899	59	1503677
Otto Fischar	Benzin	6323042	31253	40	1505436
Caelo	Benzin	13141304	31283	40	1412255

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 172 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Benzin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzin	91883269	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 487 Spektren von 110 *Apo-Ident*-Kunden aus 106 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Otto Fischar GmbH	Benzin	6324063	1
Fischar	Benzin	6323097	1
Hedinger	Benzin	28171B	15
Hedinger/AHD	Benzin	28167B	33
Hedinger	Benzin	28169B	28
Fischar/Gehe	Benzin	6323093	9
Hedinger/ Phönix	Benzin	(028)028	1
Hedinger	Benzin	2071202	1
Noweda	Benzin	281658	2
Hedinger	Benzin	28165B	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger, Heiligenwiese...	Benzin	28166B	19
Hedinger/Otto	Benzin	281678	2
Klenk	Benzin	28167b	2
Hedinger	Benzin	281688	1
Hedinger	Benzin	28168B	27
Caelo	Benzin	281698	5
Hedinger / NOW	Benzin	28170B	16
Hedinger	Benzin	3071304	1
Hedinger	Benzin	3071401	1
Otto Fischer GmbH	Benzin	15031402	1
Hedinger/GEHE	Benzin	1914M1170	1
Caelo	Benzin	4031404	1
Fischar	Benzin	24061501	1
Hedinger	Benzin	25021302	1
Hedinger	Benzin	28011506	1
Hedinger	Benzin	29041501	1
Hedinger	Benzin	30101310	1
Fischar / Phönix	Benzin	3412I-01170	1
Phönix	Benzin	6321111	2
Fischar/Gehe	Benzin	3623111	1
Fischar / Phönix	Benzin	3413J-01170	1
Hedinger	Benzin	31101203	1
Fischar	Benzin	412062-2-P	1
Phönix/Fischar	Benzin	6322044	6
Otto Fischar GmbH	Benzin	6321091	1
fischar	Benzin	6320031	1
Fischar	Benzin	6322041	1
Otto Fischar GmbH	Benzin	6322045	1
Fischar	Benzin	6322051	1
Fischar/Gehe	Benzin	6322053	1
Fischar	Benzin	6322061	3
Phoenix	Benzin	6322074	2
Fischar	Benzin	6322076	1
Gehe	Benzin	6322095	1
Fischar	Benzin	632207A	1
Anzag/Fischar	Benzin	6322098	1
Phönix	Benzin	6322101	9
Phönix/Fischar	Benzin	6322102	16
Phönix/Fischar	Benzin	6322103	1
Fischer/Phoenix	Benzin	6322104	1
Phönix/Fischar	Benzin	6322112	6
Großhandel	Benzin	6322113	6
Otto Fischar	Benzin	6322116	1
Fischar/Gehe	Benzin	6322117	2
Phönix	Benzin	6322118	6
GEHE	Benzin	6322119	2
Phönix/ Fischar	Benzin	6323015	12
Fagron	Benzin	6323014	3
Fischar	Benzin	6323016	3
Fischar/Noweda	Benzin	6323017	2
Fischar GmbH	Benzin	6323022	1
Großhandel	Benzin	6323032	9
Fischar	Benzin	6323042	11
Fischar / Sanacorp	Benzin	6323062	2
Fischar	Benzin	6323063	4
Fischar/ Now	Benzin	6323064	2
Fischar	Benzin	6323067	6
Fischar/Noweda	Benzin	6323065	1
Fischar	Benzin	6323066	1
Caelo	Benzin	6323068	17

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Otto Fischar Phönix	Benzin	6323069	2
Fischar	Benzin	6323091	6
Fischer/Sanacorp	Benzin	6323099	1
Fischar/Anzag	Benzin	6323095	1
Großhandel	Benzin	6323111	2
Fischar	Benzin	6323112	5
Fischar/Gehe	Benzin	6323113	1
Caelo	Benzin	6324017	29
Caelo	Benzin	6324018	7
Fischar/ Phönix	Benzin	6324034	13
Alliance Healthcare/Fis...	Benzin	6324025	1
Phoenix/Fischar	Benzin	6324035	6
Phönix/Fischar	Benzin	6324051	28
Fischar	Benzin	6324064	7
Fischar	Benzin	6324104	3
Noweda	Benzin	28164B	1
Fischar	Benzin	7283797	1
Fischar	Benzin	6323033	1
Hedinger	Benzin	204311170	1
Caelo	Benzin	281668	2
Anzag 21.08.2012	Benzin	28166b	1
Caelo	Benzin	28172B	2
Hedinger	Benzin	12121401	1
Hedinger	Benzin	13081309	1
Hedinger	Benzin	15091402	1
Caelo	Benzin	13141302	1
Kost/kost	Benzin	4065061213	1
Fischar/Anzag	Benzin	6323024	1
Fischar/ Phönix	Benzin	6323081	12
Fischar	Benzin	6324041	1
Fischar	Benzin	6324072	12
Fischar/Gehe	Benzin	6324062	1
Großhandel	Benzin	PZN:07283797	1
Alliance/ Hedinger	Benzin	Y50L63	1

- 27 804 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 681 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	26 172
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	475	12	27 804

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	97,5359 % (> 96,9199 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30899	30899	0,00	36,99
31253	31253	0,00	31,54
31283	31283	0,00	40,61

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzylalkohol**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30574-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzylalkohol; Alkohol benzylicus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzylalkohol	12108503	30574	40	20120418
Caelo	Benzylalkohol	13292103	31220	40	1403478
Caelo	Benzylalkohol	13292107	31369	50	20131028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 181 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzylalkohol	13292107	10

- 25 280 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzylalkohol	13292103	2
Caelo	Benzylalkohol	13292107	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzylalkohol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	26 181
Typ B	0	10	0	25 280
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzylalkohol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9585 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30574	31220	6,61	106,49
31220	31220	0,00	108,52
31369	31220	1,84	109,40

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzylbenzoat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31208-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzylbenzoat; Benzylum benzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzylbenzoat	13099320	31208	40	1403156
Caelo	Benzylbenzoat	14029602	31435	40	20140207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzylbenzoat	09362308	40
Caelo	Benzylbenzoat	14029602	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzylbenzoat	11340415	1
Phönix	Benzylbenzoat	12141008	1
Gehe	Benzylbenzoat	13099317	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 782 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem

Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzylbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	55	5	25 230
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzylbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	91,6667 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31208	31208	0,00	40,82
31435	31208	2,43	45,09

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Benzylnicotinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30502-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzylnicotinat; Benzyliis nicotinas; Benzylium nicotinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzylnicotinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzylnicotinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzylnicotinat	12D25-N07	30502	40	20120427
Caelo	Benzylnicotinat	11358501	30527	40	20120105
Caelo	Benzylnicotinat	11358505	30528	40	20120105
Caelo	Benzylnicotinat	13272502	31199	40	1403109
Caelo	Benzylnicotinat	14112404	31383	40	20140407

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylnicotinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylnicotinat*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzyl-nicotinat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Benzylnicotinat	12282802	4
Caelo	Benzylnicotinat	13157201	1
Caelo	Benzylnicotinat	10111403	1
Caelo	Benzylnicotinat	14112408	2
Caelo	Benzylnicotinat	13272502	3
Caelo	Benzylnicotinat	2091301	1
Caelo	Benzylnicotinat	12142008	2
Anzag 10.08.2012	Benzylnicotinat	12142004	2
Caelo	Benzylnicotinat	12282804	1
VDL	Benzylnicotinat	12D25-N07	1
Fagron	Benzylnicotinat	12I20-N01	1
Caelo	Benzylnicotinat	13035402	2
Caelo	Benzylnicotinat	13157205	3
Anzag/ichthyol	Benzylnicotinat	13035408	1

- 28 266 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 771 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzylnicotinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzylnicotinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	24	1	28 266

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzylnicotinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4899 %)	96,0000 % (> 84,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30502	31199	3,51	52,70
30527	31199	3,49	46,87
30528	31199	3,08	47,51
31199	31199	0,00	48,22
31383	31199	3,94	44,15

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bergamottöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31678-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Oleum bergamottae; Oleum citrus bergamia

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bergamottöl	15042001	31678	40	AR-15-FG-008850-02
Caelo	Bergamottöl	15042001	31696	40	20150217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bergamottöl	15042001	20
Caelo	Bergamottöl	15042001	20

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bergamottöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31678	31678	0,00	72,97
31696	31678	1,35	72,77

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cajeput
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31502-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cajeput

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cajeput	13141409	31502	40	1412341
Caelo	Cajeput	14225206	31605	40	20140730

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cajeput	13141409	20
Caelo	Cajeput	14225206	20

- 25 250 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cajeput* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31502	31502	0,00	40,78
31605	31502	11,83	33,33

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Campheröl 10%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31144-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Campheröl 10%; Kampferöl (stabilisiert) 10%; Oleum camphoratum 10 %; Oleum camphoratum 10%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Campheröl 10%	13317402	31144	40	1509155
Caelo	Campheröl 10%	13317402	31348	40	20131022

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campheröl 10%	10203901	40
Caelo	Campheröl 10%	13317402	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campheröl 10%	13317402	2
Anzag 27.12.12 ek:5,19	Campheröl 10%	12269502	5

- 28 284 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campheröl 10%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	7	0	28 284

Die Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 10%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4909 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31144	31144	0,00	28,01
31348	31144	1,52	29,30

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Campheröl 20%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30551-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Campheröl 20%; Oleum camphoratum 20 %; Oleum camphoratum 20%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Campheröl 20%	11121003	30551	40	20110510
Caelo	Campheröl 20%	12261202	31154	40	1404534
Caelo	Campheröl 20%	13369902	31347	40	20131112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campheröl 20%	13369902	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campheröl 20%	9250001	1
Caelo	Campheröl 20%	12122502	4
Caelo	Campheröl 20%	12261203	1
Caelo	Campheröl 20%	13039603	2

- 28 283 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 781 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campheröl 20%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	8	0	28 283

Die Substanz/Substanzgruppe *Campheröl 20%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4907 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30551	31154	3,94	45,65
31154	31154	0,00	44,28
31347	31154	2,39	41,81

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Campherspiritus**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30937-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Campherspiritus; Spiritus camphoratus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Campherspiritus	12196804	30937	50	20120721
Caelo	Campherspiritus	13354201	31389	40	1506005
Euro OTC	Campherspiritus	1506006	31700	40	0000010313
Euro OTC	Campherspiritus	1506007	31701	40	0000010314

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 141 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campherspiritus	82376379	40
Caelo	Campherspiritus	10058403	40
Euro OTC	Campherspiritus	1506006	20
Euro OTC	Campherspiritus	1506007	20

- 25 170 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campherspiritus	5031507	1
GEHE	Campherspiritus	1301024-02	3
Caelo	Campherspiritus	10058403	1
Euro OTC	Campherspiritus	1307040	1
Euro OTC	Campherspiritus	1108022-02	1
Euro OTC	Campherspiritus	1210028-01	3
Caelo	Campherspiritus	11347401	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Campherspiritus	110022-02	1
Euro OTC	Campherspiritus	121028-01	1
Caelo	Campherspiritus	12196803	3
ANZAG	Campherspiritus	121002801	1
Caelo	Campherspiritus	12196804	1
Euro OTC	Campherspiritus	1307039-01	3
Euro OTC	Campherspiritus	19071208	1
Caelo	Campherspiritus	22101201	1
Caelo	Campherspiritus	30101309	1
Euro OTC	Campherspiritus	1108022-01	1

- 28 263 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 768 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campherspiritus* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	170	0	26 141
Typ B	0	119	1	25 170
Typ C	0	15	13	28 263

Die Substanz/Substanzgruppe *Campherspiritus* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	53,5714 % (> 42,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30937	31389	4,16	95,15
31389	31389	0,00	97,79
31700	31700	0,00	95,01
31701	31701	0,00	96,67

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronellöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30208-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronellöl; Melissenöl, indisch; Oleum Cymbopogon winterianus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronellöl	09323007	30208	40	20091109
Caelo	Citronellöl	12359903	31251	40	1405526
Caelo	Citronellöl	13287808	31408	40	20130827
Caelo	Citronellöl	14229803	31631	40	20140825

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 51 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronellöl	09323007	1
Caelo	Citronellöl	91668379	30
Caelo	Citronellöl	14229803	20

- 25 239 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 18 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronellöl	12359903	2
Caelo	Citronellöl	13287808	1
Caelo	Citronellöl	13287802	1
Caelo	Citronellöl	12359907	1
Bombastus	Citronellöl	286270	1
Caelo	Citronellöl	11074201	1
Caelo	Citronellöl	11074203	1
Caelo	Citronellöl	10193312	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronellöl	12359902	1
Caelo	Citronellöl	12359909	1
Kaders	Citronellöl	131097	1
Caelo	Citronellöl	11101301	1
Caelo	Citronellöl	13287804	1
Euro OTC	Citronellöl	12224603	1
Bombastus	Citronellöl	269807	1
Bombastus	Citronellöl	280657	1
Bombastus	Citronellöl	276241	1

- 28 273 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 769 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronellöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	51	0	25 239
Typ C	0	18	0	28 273

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 88,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30208	31251	9,26	43,96
31251	31251	0,00	50,05
31408	31251	7,09	48,64
31631	31251	1,96	52,51

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citrusöle
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30248-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citrusöle; Citronenöl; Grapefruitöl, naturidentisch; Limonis aetheroleum; Oleum aurantii dulcis; Oleum citri; Oleum citri paradisi artificiale; Süssorangenschalenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle* sind folgende Proben eingegangen:

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronenöl	90965219	30248	20	AR-12-FG-003626-01
Caelo	Grapefruitöl, na...	12367403	31017	40	1404621
Fagron	Citronenöl	13E06-N10	31046	40	20130618
Caelo	Süßorangenschal...	12043412	31164	40	1405105
Caelo	Süßorangenschal...	13378901	31206	40	1405107
Fagron	Citronenöl	12G13-B06-287454	31261	40	1407356
Caelo	Süßorangenschal...	13024204	31273	40	20130124
Caelo	Süßorangenschal...	13378906	31295	40	1407188
Caelo	Süßorangenschal...	13401605	31297	40	20131220
Caelo	Süßorangenschal...	13024204	31411	40	20130124
Caelo	Grapefruitöl, na...	13252306	31417	40	20130802
Caelo	Süßorangenschal...	13378906	31418	40	20131127
Caelo	Citronenöl	13259522	31432	40	20130816
Euro OTC	Citronenöl	1202024-01	31524	40	20120312

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 25 771 Spektren aus insgesamt 603 Chargen von 214 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 120 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Süßorangenschalenöl	09319501	40
Caelo	Grapefruitöl, naturidentisch	13252306	20
Caelo	Süßorangenschalenöl	13378906	20
Caelo	Citronenöl	13259522	20
Euro OTC	Citronenöl	1202024-01	20

- 25 170 Spektren aus insgesamt 669 Chargen von 381 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 161 Spektren von 70 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronenöl	12360012	5
Fagron	Citronenöl	11C28-N060363/440	2
Fagron	Citronenöl	12G13-B06-287454	1
Caelo	Citronenöl	13259508	3
Fagron	Citronenöl	13K14-B03-294706	2
Caelo	Citronenöl	13259523	2
Fagron	Citronenöl	13K14-B03-289819	1
Fagron	Citronenöl	13E06-N10	6
Caelo	Citronenöl	14121807	1
Caelo	Citronenöl	14121815	1
Caelo	Citronenöl	15121403	1
Caelo	Citronenöl	14121813	1
Caelo	Citronenöl	288778	1
Bombastus	Citronenöl	284045	1
Caelo	Citronenöl	9322802	1
Taoasis	Citronenöl	5LI12M-109229	1
Caelo	Citronenöl	9322807	1
Bombastus	Citronenöl	280999	4
Caelo	Citronenöl	9322815	1
Noweda	Citronenöl	10375003	4
Caelo	Citronenöl	10375012	1
Caelo	Citronenöl	11231807	2
Caelo	Citronenöl	10375014	1
Fagron	Citronenöl	11B04-N02	2
Caelo	Citronenöl	1135408	1
Fagron	Citronenöl	11D28-N09	1
Fagron	Citronenöl	11I05-N13	1
Caelo	Citronenöl	12040502	4
DEFEKTUR	Citronenöl	1202024-01	1
Fagron	Citronenöl	11K28-N04	1
Caelo	Citronenöl	12040504	7
Fagron	Citronenöl	11K28-N04	1
Caelo	Citronenöl	12040507	2
Caelo	Citronenöl	123600001	1
Caelo	Citronenöl	123600002	1
Anzag 17.06.2013	Citronenöl	12360001	2
Caelo	Citronenöl	12360002	7
Caelo	Citronenöl	12360010	2
Caelo	Citronenöl	12360010c	1
Caelo	Citronenöl	12360011	6
Caelo	Citronenöl	12360012x2	1
Fagron	Citronenöl	12A23-N05	6
Caelo	Citronenöl	12360013	1
Fagron	Citronenöl	12A23-N05	1
Fagron	Citronenöl	12G04-N21	1
Caelo	Citronenöl	132259504	1
Caelo	Citronenöl	13259504	5
Caelo	Citronenöl	1359512	1
Gehe 29.04.2013	Citronenöl	13B01N/02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Citronenöl	13B01-N02	4
Fagron	Citronenöl	13B01N02	1
Fagron	Citronenöl	13b01-n02	1
Caelo	Citronenöl	15051314	1
Caelo	Citronenöl	20111307	1
Caelo	Citronenöl	28051308	1
Fagron	Citronenöl	268961	1
Bombastus	Citronenöl	266679	1
Taoasis	Citronenöl	2LI08M-73396	1
Caelo	Citronenöl	31121206	1
Caelo	Citronenöl	3710A-01973	1
Taoasis	Citronenöl	3805201	1
Fagron	Citronenöl	602796	1
Fagron	Citronenöl	645920	2
Caelo	Grapefruitöl, naturidentisch	13252306	1
Bombastus	Citronenöl	285568	1
Bombastus	Citronenöl	256839	1
Bombastus	Citronenöl	284351	1
Bombastus	Citronenöl	269281	1
Nachprüfung	Süßorangenschalenöl	12043403	7
Caelo	Süßorangenschalenöl	13024204	3
Caelo	Süßorangenschalenöl	13389406	3
Caelo	Süßorangenschalenöl	7051301	1
Primavera	Süßorangenschalenöl	530914	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	14133505	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	14348803	3
Caelo	Süßorangenschalenöl	8121204	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	14348809	1
Fiebig 09.11.12 ek:6,92	Süßorangenschalenöl	11031802	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	10375113	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	12043410	3
Caelo	Süßorangenschalenöl	12322603	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	13024202	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	13389407	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	1302404	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	13389401	1
Caelo	Süßorangenschalenöl	12322607	1
Phönix 16.05.2013	Süßorangenschalenöl	271897	2
Caelo	Süßorangenschalenöl	15051313	1

- 28 130 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 697 Chargen von 304 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citrusöle* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	540	0	25 771
Typ B	0	110	10	25 170
Typ C	0	154	7	28 130

Die Substanz/Substanzgruppe *Citrusöle* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	91,6667 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	95,6522 % (> 93,7888 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30248	30248	0,00	42,30
31017	31017	0,00	74,91
31046	30248	6,60	43,27
31164	31164	0,00	83,68
31206	31206	0,00	82,34
31261	31261	0,00	41,82
31273	31206	2,29	85,99
31295	31295	0,00	82,40
31297	31295	2,60	85,68
31411	31295	2,01	81,85
31417	31295	3,41	73,24
31418	31164	1,59	80,07
31432	30248	3,07	40,77
31524	31261	5,85	41,11

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clotrimazol 10% Cordes® RK
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30213-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clotrimazol 10% Cordes® RK

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ICHTHYOL	Clotrimazol 10% ...	09D036	30213	40	AR-12-FG-003629-01
ICHTHYOL	Clotrimazol 10% ...	11D044	30729	40	20111213
ICHTHYOL	Clotrimazol 10% ...	12D016	31101	40	1507525

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ICHTHYOL	Clotrimazol 10% Cordes® RK	09D036	10

- 25 280 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichtyol/Jenne	Clotrimazol 10% Cordes® RK	12D016	16
Ichthyol Gesellschaft C...	Clotrimazol 10% Cordes® RK	11D044	6

- 28 269 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clotrimazol 10% Cordes® RK* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	10	0	25 280
Typ C	0	21	1	28 269

Die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol 10% Cordes® RK* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9585 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4899 %)	95,4545 % (> 81,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30213	30213	0,00	117,53
30729	31101	5,53	112,54
31101	31101	0,00	110,32

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Collodium 4%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30210-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Collodium 4%; Kollodium 4%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Collodium 4%	09247401	30210	39	20091002
Caelo	Collodium 4%	11336004	30533	40	20111214
Caelo	Collodium 4%	13325403	31186	20	1402569
Caelo	Collodium 4%	13325411	31434	40	20131016

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 172 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 21 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Collodium 4%	09247401	1
Caelo	Collodium 4%	13325411	20

- 25 269 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Collodium 4%	11336004	2
Caelo	Collodium 4%	13325402	2
Caelo	Collodium 4%	7031404	1
Caelo	Collodium 4%	13325403	1
Caelo	Collodium 4%	14079101	1
Caelo	Collodium 4%	27041502	1
Euro OTC	Collodium 4%	14079105	1
Caelo	Collodium 4%	11336001	1
Caelo	Collodium 4%	12035903	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Collodium 4%	12035913	1
Defektur	Collodium 4%	12035916	2
Caelo	Collodium 4%	12220003	1
Caelo	Collodium 4%	20021305	1
Caelo	Collodium 4%	90266259	1

- 28 274 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 771 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Collodium 4%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	26 172
Typ B	0	21	0	25 269
Typ C	0	17	0	28 274

Die Substanz/Substanzgruppe *Collodium 4%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30210	31186	12,49	141,53
30533	31186	4,92	127,67
31186	31186	0,00	128,11
31434	31186	18,73	140,11

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Contramarum-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31007-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Contramarum-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Contramarum-Aroma	13141605	31007	40	1403096
Caelo	Contramarum-Aroma	13411002	31289	40	20131230
Caelo	Contramarum-Aroma	13411007	31398	40	20131230

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 39 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Contramarum-Aroma	11073903	39

- 25 251 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix Goettin	Contramarum-Aroma	70401432001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	2041515	1
Caelo	Contramarum-Aroma	21051508	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320006	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13411007	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13411002	1
Caelo	Contramarum-Aroma	7071207	1
Caelo	Contramarum-Aroma	7091302	1
Caelo	Contramarum-Aroma	11378804	1
Fiebig	Contramarum-Aroma	11378810	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe 08.05.2013	Contramarum-Aroma	12201407	2
Gehe	Contramarum-Aroma	12201404	1
Gehe 09.04.2013	Contramarum-Aroma	12201410	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141606	3
Cael	Contramarum-Aroma	13141603	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141602	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141608	2

- 28 270 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 768 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Contramarum-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	39	0	25 251
Typ C	0	21	0	28 270

Die Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4899 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31007	31007	0,00	59,56
31289	31007	8,82	56,54
31398	31007	6,85	59,97

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cordes'sche Schüttelmixtur
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31075-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cordes'sche Schüttelmixtur; Cordes lotio; Lotio Cordes®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ICHTHYOL	Cordes'sche Schü...	12D014	31075	40	1403759
ICHTHYOL	Cordes'sche Schü...	14D010	31595	20	20140826

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 668 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 251 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ICHTHYOL	Cordes'sche Schüttelmixtur	14D010	10

- 25 280 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Health 05.06.2. ...	Cordes'sche Schüttelmixtur	11D029	1
Caelo	Cordes'sche Schüttelmixtur	12081403	1
Ichthyol-Gesellschaft, ...	Cordes'sche Schüttelmixtur	13D010	1
Ichthyol	Cordes'sche Schüttelmixtur	14041402	1
Ichthyol	Cordes'sche Schüttelmixtur	16021509	1
Ichthyol	Cordes'sche Schüttelmixtur	27041508	1
Ichthyol	Cordes'sche Schüttelmixtur	27041507	1
ichthyol	Cordes'sche Schüttelmixtur	12D014	1

- 28 283 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 777 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cordes'sche Schüttelmixtur* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	60	0	26 251
Typ B	0	10	0	25 210
Typ C	0	7	1	28 121

Die Substanz/Substanzgruppe *Cordes'sche Schüttelmixtur* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9584 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4866 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31075	31075	0,00	36,06
31595	31075	3,85	26,29

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	D-alpha-Tocopherol
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30485-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

D-alpha-Tocopherol; alpha-Tocopherolum; Vitamin E (natürlich)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	D-alpha-Tocopherol	11313309	30485	40	1406348
Caelo	D-alpha-Tocopherol	13248808	31501	40	1507770

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	D-alpha-Tocopherol	13248808	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	D-alpha-Tocopherol	11313311	2
Caelo	D-alpha-Tocopherol	12106901	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	12106908	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	13248802	2
Caelo	D-alpha-Tocopherol	11313302	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	5012I-03257	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	12106910	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	12106907	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	11313301	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	14159303	1
Caelo	D-alpha-Tocopherol	11313308	2
Caelo	D-alpha-Tocopherol	11313309	1

- 28 276 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 773 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *D-alpha-Tocopherol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	15	0	28 276

Die Substanz/Substanzgruppe *D-alpha-Tocopherol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30485	30485	0,00	56,34
31501	31501	0,00	55,46

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dexpanthenol
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30884-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexpanthenol; Dexpanthenolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexpanthenol	12018707	30884	40	20120207
Caelo	Dexpanthenol	14051903	31317	40	20140319
Euro OTC	Dexpanthenol	1309030-03	31532	40	AR-15-FG-005869-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexpanthenol	90836299	40
Euro OTC	Dexpanthenol	1309030-03	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 391 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 170 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexpanthenol	2081403	1
Euro OTC	Dexpanthenol	4091514	1
Caelo	Dexpanthenol	4031502	1
Euro OTC	Dexpanthenol	5051504	1
Euro OTC	Dexpanthenol	7011503	1
Euro OTC	Dexpanthenol	10061508	1
Euro OTC	Dexpanthenol	1111406	1
Euro OTC	Dexpanthenol	11021503	1
Fagron	Dexpanthenol	13/29-B05-287528	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexpanthenol	1301009-02	4
Alliance health	Dexpanthenol	1204010-01	8
Caelo	Dexpanthenol	13084703	5
Caelo	Dexpanthenol	13084705	3
Caelo	Dexpanthenol	13084709	7
Euro OTC	Dexpanthenol	1309030-02	3
Euro OTC	Dexpanthenol	1309030-01	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dexpanthenol	1309030-03	2
Caelo	Dexpanthenol	13342601	5
Caelo	Dexpanthenol	13342604	1
Caelo	Dexpanthenol	13342605	3
Caelo	Dexpanthenol	13342603	3
Noweda	Dexpanthenol	13342606	4
Caelo	Dexpanthenol	13342611	3
Caelo	Dexpanthenol	13342610	2
Fagron	Dexpanthenol	13J29-B05	3
Fagron	Dexpanthenol	13J29-B05-287526	5
Fagron	Dexpanthenol	13D22-N12	11
Fagron	Dexpanthenol	13J29B05287526	1
Fagron	Dexpanthenol	13J29-B05-287528	1
Fagron	Dexpanthenol	13L02-B04-292067	1
Fagron	Dexpanthenol	13L02-B04-292068	1
Caelo	Dexpanthenol	14031410	1
Caelo	Dexpanthenol	14051903	1
Caelo	Dexpanthenol	14051901	1
Caelo	Dexpanthenol	14051904	1
Caelo	Dexpanthenol	14051908	2
Caelo	Dexpanthenol	14051905	2
Euro OTC	Dexpanthenol	1407039-01	3
Euro OTC	Dexpanthenol	140703902	1
Alliance Health 27.03.2...	Dexpanthenol	1407039-02	2
Caelo	Dexpanthenol	14214504	1
Caelo	Dexpanthenol	14214510	1
Caelo	Dexpanthenol	14214511	1
Fagron	Dexpanthenol	14E01-B11-293624	1
Caelo	Dexpanthenol	14356201	1
Euro OTC	Dexpanthenol	1502019-01	3
Phoenix goettin	Dexpanthenol	14214512	1
Fagron	Dexpanthenol	14E01-B11-300065	1
Caelo	Dexpanthenol	15097705	1
Caelo	Dexpanthenol	22011511	1
Euro OTC	Dexpanthenol	17041503	1
Euro OTC	Dexpanthenol	17091401	1
Caelo	Dexpanthenol	23041401	1
Euro OTC	Dexpanthenol	23101409	1
Euro OTC	Dexpanthenol	28071501	1
Euro OTC	Dexpanthenol	28111404	1
Euro OTC	Dexpanthenol	27031503	1
Fagron	Dexpanthenol	2914E-01082	1
Caelo	Dexpanthenol	26081402	1
Euro OTC	Dexpanthenol	31071501	1
Fagron	Dexpanthenol	TL01203018	3
Fagron	Dexpanthenol	TL01305030	4
Caelo	Dexpanthenol	2101303	1
Caelo	Dexpanthenol	3051305	1
sanaEuro	Dexpanthenol	311V-01082	1
Caelo	Dexpanthenol	3121303	1
Caelo	Dexpanthenol	3101202	1
Caelo	Dexpanthenol	5061306	1
Caelo	Dexpanthenol	9081206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexpanthenol	8572983	1
Caelo	Dexpanthenol	10067908	1
Noweda	Dexpanthenol	11010703	1
EuRho	Dexpanthenol	1107023-01	1
Kehr	Dexpanthenol	110032-01	1
Caelo	Dexpanthenol	9312203	1
EuRho	Dexpanthenol	1110032-01	2
Caelo	Dexpanthenol	11293501	3
Sanacorp/ euRho	Dexpanthenol	1103053-01	1
Caelo	Dexpanthenol	11293503	1
Caelo	Dexpanthenol	11293507	3
Caelo	Dexpanthenol	11293506	1
Caelo	Dexpanthenol	1193507	1
Fagron	Dexpanthenol	11B21-N01	1
Fagron	Dexpanthenol	11B21-N01	1
Fagron	Dexpanthenol	11H26-N03	2
Caelo	Dexpanthenol	12018703	5
Caelo	Dexpanthenol	12018702	1
Caelo	Dexpanthenol	12018706	2
Caelo	Dexpanthenol	12018707	3
Caelo	Dexpanthenol	12018713	4
Caelo	Dexpanthenol	12018715	1
Caelo	Dexpanthenol	1201873	1
Euro OTC	Dexpanthenol	1204010-02	12
Caelo	Dexpanthenol	12126702	12
Caelo	Dexpanthenol	12126704	3
Caelo	Dexpanthenol	12126705	5
Caelo	Dexpanthenol	12126707	1
Phönix	Dexpanthenol	1216707	1
Großhandel	Dexpanthenol	12186705	1
Caelo	Dexpanthenol	12285201	6
Caelo	Dexpanthenol	12285202	1
Caelo	Dexpanthenol	12285203	5
Caelo	Dexpanthenol	12285204	2
Caelo	Dexpanthenol	12285205	1
Caelo	Dexpanthenol	12285211	9
Caelo	Dexpanthenol	12285212	2
Caelo	Dexpanthenol	12285214	5
Caelo	Dexpanthenol	122852211	1
Fagron	Dexpanthenol	12813-No7	1
Euro OTC	Dexpanthenol	129401002	1
Fagron	Dexpanthenol	12B13-N07	4
Fagron	Dexpanthenol	12b13-n07	1
Fagron	Dexpanthenol	12E11-N02	21
Fagron	Dexpanthenol	12e11-n02	1
Caelo	Dexpanthenol	12E11-N02	1
Fagron	Dexpanthenol	12E11-No2	1
Fagron	Dexpanthenol	12e11-N02	1
Fagron	Dexpanthenol	12H28-N07	4
Fagron	Dexpanthenol	12K27-N04	5
Fagron	Dexpanthenol	12L28-N02	1
Fagron	Dexpanthenol	12L28-N03	6
Fagron	Dexpanthenol	12L28-N03	1
Euro OTC	Dexpanthenol	1301009	1
Fagron	Dexpanthenol	13/04-N04	3
Fagron	Dexpanthenol	12L28-No3	1
Euro OTC	Dexpanthenol	1301009-01	15
Euro OTC	Dexpanthenol	1301009-001	1
Euro OTC	Dexpanthenol	130100902	1
Caelo	Dexpanthenol	13021305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexpanthenol	13084702	13
Caelo	Dexpanthenol	13084704	4
Caelo	Dexpanthenol	13084707	2
Caelo	Dexpanthenol	13084706	2
Caelo	Dexpanthenol	13084711	1
Caelo	Dexpanthenol	13091309	1
Großhandel	Dexpanthenol	13189502	3
Großhandel	Dexpanthenol	13189503	7
Caelo	Dexpanthenol	13189506	5
Caelo	Dexpanthenol	13189504	2
Caelo	Dexpanthenol	13342602	1
Fagron	Dexpanthenol	13I04-N04	3
Caelo	Dexpanthenol	15071304	1
Caelo	Dexpanthenol	16021307	1
Caelo	Dexpanthenol	18011303	1
Caelo	Dexpanthenol	16101305	1
Caelo	Dexpanthenol	19121205	1
Caelo	Dexpanthenol	20071205	1
Caelo	Dexpanthenol	18111306	1
Caelo	Dexpanthenol	20121301	1
Caelo	Dexpanthenol	22021304	1
Caelo	Dexpanthenol	20061203	1
Caelo	Dexpanthenol	20261012-1	1
Caelo	Dexpanthenol	19121204	1
Caelo	Dexpanthenol	24111201	1
Caelo	Dexpanthenol	25021405	1
Caelo	Dexpanthenol	25031305	1
Caelo	Dexpanthenol	25101204	1
Euroo/Ebert	Dexpanthenol	3813E-01082	1
Caesar/Noweda	Dexpanthenol	4811A-01082	1
Euro OTC	Dexpanthenol	E0EIE22902	1
Gehe	Dexpanthenol	TL01108059	1
Fagron	Dexpanthenol	TL01110074	5
Caelo	Dexpanthenol	TL01110076	1
Fagron	Dexpanthenol	T1012120252	1
Fagron	Dexpanthenol	12e11-no2	1
Fagron	Dexpanthenol	12K27-N04	1
Phönix	Dexpanthenol	13J29-B05287525	1
Fagron	Dexpanthenol	13L02-B04	1

- 27 900 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 617 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexpanthenol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	58	2	25 230
Typ C	0	371	20	27 900

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	96,6667 % (> 91,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	94,8849 % (> 94,1176 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30884	31532	6,91	151,59
31317	31532	1,38	163,00
31532	31532	0,00	166,39

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dexpanthenol-Konzentrat 50%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30492-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexpanthenol-Konzentrat 50%; Dexpanthenolum 50%; Pantothenum 50%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexpanthenol-Kon. ...	11279706	30492	40	10404531
Caelo	Dexpanthenol-Kon. ...	12171803	30664	40	20120724
Caelo	Dexpanthenol-Kon. ...	14116302	31461	40	20140411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	11358202	40
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14116302	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 85 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	2101404	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	11358201	2
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12081406	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14020803	3
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14020804	3
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14116301	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14116302	7
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14198101	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14199101	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14275204	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	14275207	2
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	15050801	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	15142902	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	11279704	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	11279703	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	11358202	1
Gehe	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	11358204	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12030801	2
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12127003	3
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12171802	4
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12171803	5
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12256001	3
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12256002	3
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12340302	3
Noweda	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	12340303	2
Gehe	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13019203	9
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13019204	2
Alliance Health	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13068003	1
gehe 31.01.2014	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13068004	1
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13174702	6
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13174703	3
Caelo	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	13305004	3
Audor Pharma	Dexpanthenol-Konzentrat 50%	AP83943088Q0P	1

- 28 206 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 753 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexpanthenol-Konzentrat 50%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	68	17	28 206

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexpanthenol-Konzentrat 50%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	80,0000 % (> 76,4706 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30492	30492	0,00	55,39
30664	30492	22,25	65,89
31461	30492	4,78	55,69

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dimethylsulfoxid
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31498-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dimethylsulfoxid; Dimethylsulfoxidum; DMSO

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	131000802	31498	40	AR-15-FG-002774-01
Fagron	Dimethylsulfoxid	15A16-C01-16194	31732	40	20150130
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1508018	31734	40	0000010817

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dimethylsulfoxid	08G24-N18	40
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	131000802	20
Fagron	Dimethylsulfoxid	15A16-C01-16194	20
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1508018	20

- 25 190 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 182 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dimethylsulfoxid	1306010-02	18
PHOENIX 06.03.2014	Dimethylsulfoxid	1306010-01	28
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	13063010-01	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	131000801	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1310008-01	19
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1310008-02	11
Phoenix 10.06.14	Dimethylsulfoxid	131008-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro	Dimethylsulfoxid	140403-01	1
Caelo	Dimethylsulfoxid	1404031-01	5
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1404031-02	2
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1411039-01	4
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	14051404	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	5111303	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	2071302	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1813A-01336	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1004041-01	1
Audor Pharma	Dimethylsulfoxid	AP1306010-01D	2
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	15011503	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	613A-01336	1
Alliance Health 06.09.2...	Dimethylsulfoxid	10G26-N12	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1106006-01	3
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	110600601	1
ANZAG am 21.05.2012	Dimethylsulfoxid	1111059-01	5
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1111059-02	3
Fagron	Dimethylsulfoxid	11E03-M04	2
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1207008-01	4
Fagron	Dimethylsulfoxid	11H30-N06	1
Fagron	Dimethylsulfoxid	11G18-N15	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1207008-02	6
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1210059-01	25
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	121005901	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	12101202	1
Phoenix 23.08.2012	Dimethylsulfoxid	12a09-N03	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	13003010-01	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1303010-01	13
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	13011403	1
Fagron	Dimethylsulfoxid	13071201	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	26011301	1
Fagron	Dimethylsulfoxid	27061203	1
Audor Pharma	Dimethylsulfoxid	ap130301001d	1
Caelo	Dimethylsulfoxid	29081202	1
Phönix	Dimethylsulfoxid	AP1303010-01D	2
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	PHS111205	1
Sanacorp/ PZN08597061	Dimethylsulfoxid	1306010-01-339413100	1
Audor Pharma	Dimethylsulfoxid	AP1210059-01D	1
Euro OTC	Dimethylsulfoxid	1505021-01	1

- 28 109 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 738 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimethylsulfoxid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	96	4	25 190
Typ C	0	169	13	28 109

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylsulfoxid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	96,0000 % (> 93,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	92,8571 % (> 91,2088 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31498	31498	0,00	150,18
31732	31734	2,59	149,94
31734	31734	0,00	149,96

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dimeticon 100 / 350**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüffert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30245-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dimeticon 100 / 350; Dimeticon 100; Dimeticon 350; Dimeticonum 100; Dimeticonum 350; Silikonöl Typ 100; Silikonöl Typ 350

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dimeticon 350	10111314	30245	40	AR-12-FG-002999-01
Caelo	Dimeticon 100	12140101	30660	40	1403158
Caelo	Dimeticon 100	13049608	31333	40	20130301
Caelo	Dimeticon 350	13236306	31334	40	AR-15-FG-009277-01
Fagron	Dimeticon 350	14C20-B05-292285	31659	40	20140331

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dimeticon 350	14C20-B05-292285	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dimeticon 350	13049802	1
Caelo	Dimeticon 350	13236302	2
Caelo	Dimeticon 350	13236306	2
EuRo/Phönix	Dimeticon 350	1207015-01	3
Fagron	Dimeticon 350	14C20-B05-292285	1
Caelo	Dimeticon 100	11215905	1
Caelo	Dimeticon 350	13049813	1
Noweda	Dimeticon 100	12316701	1
Caelo	Dimeticon 350	14074511	1
Caelo	Dimeticon 350	11042104	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Dimeticon 350	1407004-01	1
Caelo	Dimeticon 100	12310801	1
Caelo	Dimeticon 100	12140101	1
Großhandel	Dimeticon 350	11317804	1
Anzag 24.01.2013	Dimeticon 350	12186301	1
Caelo	Dimeticon 350	12193303	2
Caelo	Dimeticon 350	12193302	1
Caelo	Dimeticon 350	12193307	2
Caelo	Dimeticon 350	12193308	1
Caelo	Dimeticon 350	12193313	1
Caelo	Dimeticon 350	13049803	1
Caelo	Dimeticon 350	12193315	1
AHD, 07.11.13	Dimeticon 350	13049804	3
Caelo	Dimeticon 350	13049809	1

- 28 257 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 760 Chargen von 305 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimeticon 100 / 350* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	33	1	28 257

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon 100 / 350* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	97,0588 % (> 88,2353 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30245	30245	0,00	328,20
30660	30660	0,00	333,86
31333	31334	3,45	335,34
31334	31334	0,00	335,33
31659	31334	5,52	332,78

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Erdbeer-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30643-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Erdbeer-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Erdbeer-Aroma	11178804	30643	40	1402439
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252407	31395	40	20130801

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252407	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	9101405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	10184917	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	11178813	1

- 28 287 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 781 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Erdbeer-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	4	0	28 287

Die Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4920 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30643	30643	0,00	18,50
31395	30643	5,72	18,56

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Essigsäure 30%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30487-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Essigsäure 30%; Acidum aceticum 30 %; Acidum aceticum dilut. 30%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Essigsäure 30%	11271701	30487	36	1402586
Caelo	Essigsäure 30%	12376101	31131	40	20130107
Caelo	Essigsäure 30%	12376101	31318	40	20130107

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 116 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 195 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Essigsäure 30%	82207428	40
Caelo	Essigsäure 30%	12376101	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Essigsäure 30%	12376101	6
Caelo	Essigsäure 30%	10313102	1
Caelo	Essigsäure 30%	11271701	4
Phoenix	Essigsäure 30%	11271702	3
Caelo	Essigsäure 30%	12376102	1

- 28 276 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 780 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Essigsäure 30%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	116	0	26 195
Typ B	0	50	10	25 230
Typ C	0	13	2	28 276

Die Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 30%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,8276 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	83,3333 % (> 78,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30487	30487	0,00	55,13
31131	30487	5,24	47,32
31318	30487	17,15	46,22

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Essigsäure 99%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30486-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Essigsäure 99%; Acidum aceticum glaciale; Eisessig; Konzentrierte Essigsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Essigsäure 99%	11186701	30486	60	1401607
Caelo	Essigsäure 99%	13013101	31132	39	20130114
Caelo	Essigsäure 99%	13013101	31319	40	20130114

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 172 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 30 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Essigsäure 99%	11186701	10
Caelo	Essigsäure 99%	13013101	20

- 25 260 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Essigsäure 99%	13218301	1
Caelo	Essigsäure 99%	10135706	1
Caelo	Essigsäure 99%	13218401	1
Hedinger	Essigsäure 99%	223018B	1
Caelo	Essigsäure 99%	13013101	2
Phoenix	Essigsäure 99%	7003053	2
Caelo	Essigsäure 99%	11349901	3
Hedinger/AHD	Essigsäure 99%	2230128	1
Fischar/Gehe	Essigsäure 99%	7002031	3
Anzag	Essigsäure 99%	7002101	5

- 28 271 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 775 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Essigsäure 99%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	26 172
Typ B	0	30	0	25 260
Typ C	0	20	0	28 271

Die Substanz/Substanzgruppe *Essigsäure 99%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30486	30486	0,00	70,69
31132	30486	10,76	70,66
31319	30486	10,14	68,98

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethanol 90% rein/vergällt
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30379-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethanol 90% rein/vergällt; Ethanolum 90% rein/vergällt; Spiritus 90% rein/vergällt

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ethanol 90% rein...	11329301	30379	35	1402566
apomix	Ethanol 90% rein...	25A040913	31056	40	1404654
Caelo	Ethanol 90% rein...	14052802	31392	40	20140225

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 648 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 115 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 196 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 45 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	11069005	40
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	11329301	5

- 25 245 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 119 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 82 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe 11.03.13	Ethanol 90% rein/vergällt	12068403	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12355401	4
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12275402	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12355501	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12355601	5
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13019601	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13019602	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13019701	2
Phoenix	Ethanol 90% rein/vergällt	13019703	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	1305801	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13086001	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13085901	3
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13086002	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13160501	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13160601	3
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13160701	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13160703	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13290201	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Ethanol 90% rein/vergällt	13290202	2
Noweda	Ethanol 90% rein/vergällt	13290203	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13399605	4
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13290402	3
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13290301	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13399801	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13399606	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14027502	3
Phoenix	Ethanol 90% rein/vergällt	13399802	1
Phonix	Ethanol 90% rein/vergällt	14052601	2
Apomix	Ethanol 90% rein/vergällt	37A101212	1
Post-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	1713Q-03042	1
Post-Apotheke 15.01.2014	Ethanol 90% rein/vergällt	15012014	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	A-160913-2D	1
Mühlen-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	213Q-02303	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	E-080114-1D	1
Hirsch	Ethanol 90% rein/vergällt	5013Q-02303	2
Martinus-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	E-040414-1D	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	11329304	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12068301	2
Gehe	Ethanol 90% rein/vergällt	12068201	1
Phönix 27.08.2012	Ethanol 90% rein/vergällt	12144402	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12144401	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12275301	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12355504	1
Apomix	Ethanol 90% rein/vergällt	32A141211	1
Anzag 06.10.12	Ethanol 90% rein/vergällt	25A290812	1
apomix	Ethanol 90% rein/vergällt	22a080911	1
Mühlen-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	4012M-02303	1
HirschApotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	10151-02303	1
Apomix / Phönix	Ethanol 90% rein/vergällt	5A130214	1
Kastner	Ethanol 90% rein/vergällt	1314I-03042	1
Hirsch	Ethanol 90% rein/vergällt	11233	1
Kastner (eigen)	Ethanol 90% rein/vergällt	1215I-02303	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14027501	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13399701	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14027303	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	13399803	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14052701	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14052801	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14060201	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14060301	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14122302	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14122101	2
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14122401	3
Apomix/Phönix	Ethanol 90% rein/vergällt	16A210610	1
Audor Pharma	Ethanol 90% rein/vergällt	1614E-03042	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	14208901	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	15014002	1
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	15080301	1
Kastner (eigen)	Ethanol 90% rein/vergällt	3114E-03042	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethanol 90% rein/vergällt	12275501	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	140324001	1
Eigenherstellung	Ethanol 90% rein/vergällt	1312I-07057	1
Eigenherstellung	Ethanol 90% rein/vergällt	1613A-07057	1
Eigenherstellung	Ethanol 90% rein/vergällt	4313Q-07057	1
Defektur	Ethanol 90% rein/vergällt	30082012	1
Defektur	Ethanol 90% rein/vergällt	26112012D01	1
Apomix	Ethanol 90% rein/vergällt	12A150513	1
Post-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	1414A-02303	1
Germania Apo	Ethanol 90% rein/vergällt	219060	1
Rondell-Apotheke	Ethanol 90% rein/vergällt	3913Q-03042	1

- 28 172 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 703 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethanol 90% rein/vergällt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	115	0	26 196
Typ B	0	44	1	25 024
Typ C	0	104	15	28 059

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 90% rein/vergällt* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,7826 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	97,7778 % (> 91,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4876 %)	87,3950 % (> 84,8739 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30379	30379	0,00	60,89
31056	31056	0,00	69,31
31392	30379	7,41	65,28

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethanol 96% rein/vergällt**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31488-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethanol 96% rein/vergällt; Ethanolum 96% rein/vergällt; Spiritus 96% rein/vergällt

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Merck KGaA	Ethanol 96% rein...	K45197671 406	31488	40	1503676
Laborchemie A...	Ethanol 96% rein...	21001382	31564	40	20100725

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 844 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Laborchemie Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	16000409	40
Merck KGaA	Ethanol 96% rein/vergällt	K45197671 406	20
Laborchemie Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	21001382	20
zu erfassen	Ethanol 96% rein/vergällt	3908I-02304	40

- 25 170 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 196 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 144 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
hetterich	Ethanol 96% rein/vergällt	3574702	1
Alkoholvertrieb Dr. Ber...	Ethanol 96% rein/vergällt	15132014/02122013	1
Alkoholvertrieb Süd GmbH	Ethanol 96% rein/vergällt	2/0713	1
Branntweinmonopol	Ethanol 96% rein/vergällt	613Et0H96	1
Applichem/Diagonal	Ethanol 96% rein/vergällt	70214PJK05	1
BfB	Ethanol 96% rein/vergällt	1/2/3/4	1
Bergchemie	Ethanol 96% rein/vergällt	13/03/06	1
Kottkamp/Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	121213	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	13/07/17-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bergchemie	Ethanol 96% rein/vergällt	13/11/27	1
Alkoholvertrieb Süd Gmb. ...	Ethanol 96% rein/vergällt	1313081029/26082013	1
kottkamp.gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	130513	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	1410T31040613	2
Apolda GmbH	Ethanol 96% rein/vergällt	19001936	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	1410T31191113	2
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	1410T311060513	1
Miller	Ethanol 96% rein/vergällt	1413040904/16042013	1
Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	19000663	1
Laborchemi Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	19002423	1
Laborchemie/Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	20000305	4
Gehe 18.04.2013	Ethanol 96% rein/vergällt	20000065	2
Laborchemie/Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	20000071	1
Heyl	Ethanol 96% rein/vergällt	20000947	1
Gehe/Laborchemie Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	20000973	1
Noweda / Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	20000974	3
Laborchemie APOLDA/ Now. ...	Ethanol 96% rein/vergällt	20001574	2
Noweda/Labochemie	Ethanol 96% rein/vergällt	20001566	1
Apolda, Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	20001212	1
Heyl / AHD	Ethanol 96% rein/vergällt	20001830	1
Gehe am 18.02.2014	Ethanol 96% rein/vergällt	20002191	3
Laborchemie Apolda Heyl. ...	Ethanol 96% rein/vergällt	20001887	2
Bundesmonopolverw.	Ethanol 96% rein/vergällt	20130903	1
W. Hoffmann/Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	20120106	1
Laborchemie Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	20001886	1
Werner Hofmann	Ethanol 96% rein/vergällt	30091302	1
Apolda/Phönix	Ethanol 96% rein/vergällt	3613M-02304	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	3613Q2304	1
Kost/kost/sophien	Ethanol 96% rein/vergällt	4065280513	1
kost	Ethanol 96% rein/vergällt	410031212057	1
Kost/Krieger/04.07.13	Ethanol 96% rein/vergällt	410040713061	2
Kost/Krieger/05.12.13	Ethanol 96% rein/vergällt	410111113064	2
Kost/Krieger/18.10.13	Ethanol 96% rein/vergällt	410081013063	2
Kost/Krieger/26.06.13	Ethanol 96% rein/vergällt	410140513060	1
Kost/kost/sophien	Ethanol 96% rein/vergällt	410051213065	4
Kost/Krieger/23.05.13	Ethanol 96% rein/vergällt	410130313059	2
Kost/Krieger/18.03.14	Ethanol 96% rein/vergällt	410220114066	2
Brüggenmann/Alkohol	Ethanol 96% rein/vergällt	7814020283	1
Brüggenmann/Alkohol	Ethanol 96% rein/vergällt	7814060362	1
Hoffmann	Ethanol 96% rein/vergällt	E-200412-1	2
Hoffmann/ Martinus-Apot. ...	Ethanol 96% rein/vergällt	E-231213-1	2
Merck	Ethanol 96% rein/vergällt	K43729871232	2
Monopolstelle Jenne	Ethanol 96% rein/vergällt	J150114	1
Merck	Ethanol 96% rein/vergällt	K44538471324	1
Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	LieferungMai2013	1
Bergchemie	Ethanol 96% rein/vergällt	10/01/10	1
PVL	Ethanol 96% rein/vergällt	1204131	1
Werner Hofmann	Ethanol 96% rein/vergällt	8021304	1
Bergchemie	Ethanol 96% rein/vergällt	12/06/14	1
Berkel AHG	Ethanol 96% rein/vergällt	12/11/23	1
Herbasin	Ethanol 96% rein/vergällt	13/01/10	1
Klenk	Ethanol 96% rein/vergällt	123456	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	170412/292	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	1410T31141212	1
Caelo	Ethanol 96% rein/vergällt	12345	5
Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	1202124	2
Euro OTC	Ethanol 96% rein/vergällt	18001042	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	1410T31080113	1
Laborch. Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	18001881	1
Laborchemie Apolda GmbH. ...	Ethanol 96% rein/vergällt	19000121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Laborchemie APOLDA GmgH	Ethanol 96% rein/vergällt	19000689	1
Laborchemie Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	19001519	1
Anzag 24.05.2012	Ethanol 96% rein/vergällt	19000700	1
Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	19002422	1
Laborchemie Apolda GmbH	Ethanol 96% rein/vergällt	19001937	1
Schmittmann/Hoffmann	Ethanol 96% rein/vergällt	20020112-1	1
Bioenergie Icking	Ethanol 96% rein/vergällt	201102170016	1
Applichem	Ethanol 96% rein/vergällt	220113PML01	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	2906211085	1
Hoffmann	Ethanol 96% rein/vergällt	28081201	1
Krieger / Kost / 27.08.13	Ethanol 96% rein/vergällt	410090813062	2
Caelo	Ethanol 96% rein/vergällt	5678	1
VDL	Ethanol 96% rein/vergällt	K43005871151	1
sanacorp	Ethanol 96% rein/vergällt	K40787471	1
Caelo	Ethanol 96% rein/vergällt	K43619871227	1
Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	DE00001237810	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	VE28587	1
Alkoholvertrieb Süd/Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	3297636/11062014	1
Schmittmann GmbH	Ethanol 96% rein/vergällt	2041503	1
Alkoholvertrieb Süd	Ethanol 96% rein/vergällt	3297636/11062014	1
Bundes...	Ethanol 96% rein/vergällt	8042014	1
Werner Hoffmann	Ethanol 96% rein/vergällt	7081503	1
Hoffmann	Ethanol 96% rein/vergällt	16061405	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	14/10/16	1
Kottkamp / über GEHE	Ethanol 96% rein/vergällt	160714/505/004	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	14/11/13	1
Berkel	Ethanol 96% rein/vergällt	15/06/10	1
Bergchemie	Ethanol 96% rein/vergällt	14/02/27	1
Bergchemie	Ethanol 96% rein/vergällt	14-08-12	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	15/03/15	1
Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	21000197	1
Fagron	Ethanol 96% rein/vergällt	19001836	1
Laborchemie Apolda	Ethanol 96% rein/vergällt	17041401	1
Eal Euro-Alkohol	Ethanol 96% rein/vergällt	20140100	1
Apolda/Gehe	Ethanol 96% rein/vergällt	20002193	1
alliance Health. 23.10.14	Ethanol 96% rein/vergällt	21001379	2
Phönix 06.2.15	Ethanol 96% rein/vergällt	21002075	1
Gehe/Dr. Wollff	Ethanol 96% rein/vergällt	21002237	1
Phoenix Goettin	Ethanol 96% rein/vergällt	21002269	1
Laborchemie/Noweda	Ethanol 96% rein/vergällt	22000161	1
Kwst/Walther CMP	Ethanol 96% rein/vergällt	290814	1
Merck	Ethanol 96% rein/vergällt	45056971	1
Kost/sophien	Ethanol 96% rein/vergällt	410010414067	1
Merck	Ethanol 96% rein/vergällt	K45475971416	2
Merck	Ethanol 96% rein/vergällt	K45475971	1
Caelo	Ethanol 96% rein/vergällt	K46109471	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 96% rein/vergällt	904214	1
Alkoholvertrieb Dr. Ber...	Ethanol 96% rein/vergällt	41010414052992014	1
Caelo	Ethanol 96% rein/vergällt	19002599	1
Apolda GmbH/N/PZN:10137...	Ethanol 96% rein/vergällt	20000975	1
Bundesmonopolverwaltung...	Ethanol 96% rein/vergällt	2032012GI	1
Fiebig	Ethanol 96% rein/vergällt	12020161/1	1
Post-Apotheke	Ethanol 96% rein/vergällt	111a-02304	1
Brüggemann	Ethanol 96% rein/vergällt	1514020991	1
AgrAlko	Ethanol 96% rein/vergällt	410-1405	1
Hofmann,Branntweinmonopol	Ethanol 96% rein/vergällt	10057274/96Ne20,8	1
BfB	Ethanol 96% rein/vergällt	10065927	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	13/09/05	1
Berkel AHK	Ethanol 96% rein/vergällt	1410T31181213	1
Klenk	Ethanol 96% rein/vergällt	10059387-15102	1

- 28 095 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 643 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethanol 96% rein/vergällt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	110	10	25 010
Typ C	0	182	14	28 074

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 96% rein/vergällt* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	91,6667 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4879 %)	92,8571 % (> 91,3265 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31488	31488	0,00	50,95
31564	31488	5,24	48,39

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Etherweingeist**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30707-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Etherweingeist; Ätherweingeist; Hoffmannstropfen; Spiritus aethereus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Etherweingeist	12074603	30707	40	20120320
Caelo	Etherweingeist	13131805	31207	40	1403111

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Etherweingeist	12074603	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Etherweingeist* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Etherweingeist* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30707	31207	10,11	157,28
31207	31207	0,00	171,70

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30719-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethylacetat; Aether aceticus; Ethylis acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ethylacetat	11357003	30719	40	1402681
Caelo	Ethylacetat	13366102	31385	40	20131107

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethylacetat	11357003	2
Caelo	Ethylacetat	9081304	1
Caelo	Ethylacetat	12357601	1

- 28 287 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 782 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der

richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	4	0	28 287

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4920 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30719	30719	0,00	100,53
31385	30719	6,57	100,79

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Eucalyptusöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30859-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Eucalyptusöl; Eucalypti aetheroleum; Oleum eucalypti

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Eucalyptusöl	11104312	30859	40	1402334
Bombastus	Eucalyptusöl	279796	31110	40	73399

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Eucalyptusöl	13106314	31284	40	AR-15-FG-000909-01
Caelo	Eucalyptusöl	14039604	31285	40	1412280
Caelo	Eucalyptusöl	14039609	31298	40	20140214
Caelo	Eucalyptusöl	14121904	31314	40	AR-15-FG-004302-01
Euro OTC	Eucalyptusöl	1406028-01	31527	40	20140716

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 031 Spektren aus insgesamt 608 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Eucalyptusöl	1406028-01	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 113 Spektren von 63 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Eucalyptusöl	11D11-N02	1
Bombastus	Eucalyptusöl	286454	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Eucalyptusöl	269495	1
Fagron	Eucalyptusöl	192680-0002	1
Fagron	Eucalyptusöl	11K23-N05	2
Caelo	Eucalyptusöl	13106411	3
Caelo	Eucalyptusöl	14039601	1
Caelo	Eucalyptusöl	14039609	3
Caelo	Eucalyptusöl	14039618	1
Caelo	Eucalyptusöl	14039622	1
Frey & Lau GmbH/Phoenix	Eucalyptusöl	12G25-N11	4
Caelo	Eucalyptusöl	13106403	3
Caelo	Eucalyptusöl	14039626	2
Caelo	Eucalyptusöl	14121904	4
Fagron	Eucalyptusöl	14e09-b06-294679	1
Bombastus	Eucalyptusöl	293227	1
Bombastus	Eucalyptusöl	285615	1
Caelo	Eucalyptusöl	28071502	1
Caelo	Eucalyptusöl	4136096	1
Taoasis	Eucalyptusöl	8745-115428	1
Bombastus	Eucalyptusöl	286740	1
Caelo	Eucalyptusöl	513I-01978	1
Caelo	Eucalyptusöl	7011302	1
Caelo	Eucalyptusöl	9351601	1
Caelo	Eucalyptusöl	10318506	1
Caelo	Eucalyptusöl	10051816	1
Euro OTC	Eucalyptusöl	110801001	2
Caelo	Eucalyptusöl	11102507	3
Fagron	Eucalyptusöl	11102506	1
Caelo	Eucalyptusöl	11324107	4
Caelo	Eucalyptusöl	11324112	5
Euro OTC	Eucalyptusöl	1202030-01	1
Caelo	Eucalyptusöl	12103607	3
Caelo	Eucalyptusöl	12103605	1
Caelo	Eucalyptusöl	12103611	4
Caelo	Eucalyptusöl	12103612	1
Euro OTC	Eucalyptusöl	1211028-02	1
Euro OTC	Eucalyptusöl	1211028-01	1
Caelo	Eucalyptusöl	12114111	1
Caelo	Eucalyptusöl	12114112	4
Caelo	Eucalyptusöl	12114107	1
PVL	Eucalyptusöl	1260813	1
Fagron	Eucalyptusöl	12B23-N08	4
Fagron	Eucalyptusöl	12D05-N03	1
Caelo	Eucalyptusöl	13106301	1
Caelo	Eucalyptusöl	13106304	1
Caelo	Eucalyptusöl	13106401	3
Caelo	Eucalyptusöl	13106402	2
Bombastus	Eucalyptusöl	261706	1
Bombastus	Eucalyptusöl	270004	1
Caelo	Eucalyptusöl	270421	1
Anzag	Eucalyptusöl	273707	1
Anzag 14.06.2013	Eucalyptusöl	275484	1
Bombastus	Eucalyptusöl	275646	2
Bombastus	Eucalyptusöl	276113	1
Euro OTC	Eucalyptusöl	278619	2
Bombastus	Eucalyptusöl	279798	1
Bombastu-Werke AG/Gehe	Eucalyptusöl	283991	1
Bombastu-Werke AG/Gehe	Eucalyptusöl	282165	2
Bombastus	Eucalyptusöl	285362	2
Bombastus	Eucalyptusöl	284861	1
Taoasis GmbH	Eucalyptusöl	33364-110969	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Eucalyptusöl	521399-108557	1
Taoasis	Eucalyptusöl	527885-109905	1
Taoasis	Eucalyptusöl	502745-108325	1
Taoasis	Eucalyptusöl	53970-110969	1
Bergland / Gehe	Eucalyptusöl	K302509	1
Bergland / Gehe	Eucalyptusöl	K301874	1

- 28 178 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 715 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eucalyptusöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	26 031
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	94	19	28 178

Die Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	83,1858 % (> 80,5310 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30859	30859	0,00	27,07
31110	31285	8,22	36,68
31284	31284	0,00	18,47
31285	31285	0,00	34,21
31298	31285	2,23	33,82
31314	31314	0,00	20,29
31527	31285	6,68	34,26

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eugenol**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31286-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eugenol; Eugenolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eugenol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Eugenol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Eugenol	13401501	31286	40	1407436
Caelo	Eugenol	13401506	31397	40	20131213

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eugenol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eugenol*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Eugenol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eugenol	14165403	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eugenol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eugenol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Eugenol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31286	31286	0,00	42,98
31397	31286	1,81	45,41

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fenchelhonig (konserviert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30900-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenchelhonig (konserviert); Mel Foeniculi (konserviert)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fenchelhonig (ko...	12247203	30900	60	1402574
Caelo	Fenchelhonig (ko...	14045202	31598	40	20140317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 211 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fenchelhonig (konserviert)	14045202	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fenchelhonig (konserviert)	13152605	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fenchelhonig (konserviert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	26 211
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Fenchelhonig (konserviert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30900	30900	0,00	14,25
31598	30900	7,21	21,26

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fenchelöl, bitter
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30398-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenchelöl, bitter; Bitterfenchelöl; Oleum foeniculi amari

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004.01	<i>Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident</i>

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Fenchelöl, bitter	264987	30398	40	AR-12-FG-006810-01
Caelo	Fenchelöl, bitter	14190402	31706	40	20140625

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fenchelöl, bitter	09366708	40
Caelo	Fenchelöl, bitter	12370314	60
Caelo	Fenchelöl, bitter	14190402	20

- 25 170 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fenchelöl, bitter	24101403	1
Erika Apotheke	Fenchelöl, bitter	12218104	5
Caelo	Fenchelöl, bitter	12218103	3
Caelo	Fenchelöl, bitter	12370303	1
Caelo	Fenchelöl, bitter	12370312	2
Caelo	Fenchelöl, bitter	12061412	1
Caelo	Fenchelöl, bitter	12370306	2
Caelo	Fenchelöl, bitter	268017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Fenchelöl, bitter	278909	4
Bombastus	Fenchelöl, bitter	281715	1
Bombastus	Fenchelöl, bitter	289232	1
Bombastus	Fenchelöl, bitter	274253	1

- 28 268 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 773 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fenchelöl, bitter* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	109	11	25 170
Typ C	0	17	6	28 268

Die Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl, bitter* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	90,8333 % (> 88,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4899 %)	73,9130 % (> 60,8696 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30398	30398	0,00	48,50
31706	30398	21,25	64,96

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fichtennadelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31414-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl; Oleum pini sibiricum; Piceae aetheroleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fichtennadelöl	13152004	31414	40	1412281
Caelo	Fichtennadelöl	13152004	31618	40	20130617

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fichtennadelöl	13152004	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fichtennadelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31414	31414	0,00	30,39
31618	31414	5,25	27,13

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gel Cordes®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30632-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gel Cordes®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ICHTHYOL	Gel Cordes®	12A035	30632	40	1405096
ICHTHYOL	Gel Cordes®	13A007	31083	40	20130513

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ICHTHYOL	Gel Cordes®	zu erfassen	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gel Cordes®	13A007	2
Ichthyol/Anzag	Gel Cordes®	12A035	2

- 28 287 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gel Cordes®* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	40	25 250
Typ C	0	4	0	28 287

Die Substanz/Substanzgruppe *Gel Cordes®* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	0,0000 % ($\geq$ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4920 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30632	30632	0,00	45,59
31083	30632	14,60	44,47

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Geraniumöl, echtes
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30468-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Geraniumöl, echtes; Echtes Geraniumöl; Oleum geranii verum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Geraniumöl, echtes	11275601	30468	40	20110929
Caelo	Geraniumöl, echtes	12354109	31193	40	1403533

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Geraniumöl, echtes* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Geraniumöl, echtes* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30468	31193	10,38	33,42
31193	31193	0,00	35,18

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose-Sirup GÄ 40%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30934-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Sirup GÄ 40%; Glucosum liquidum; Sirupus Glucosi

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glucose-Sirup GÄ...	12I18-N11	30934	40	1403229
Fagron	Glucose-Sirup GÄ...	14G16-T01-018036	31603	40	20150120

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glucose-Sirup GÄ 40%	14G16-T01-018036	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glucose-Sirup GÄ 40%	13D23-N02	1
Fagron	Glucose-Sirup GÄ 40%	13G03-N01	1

- 28 289 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose-Sirup GÄ 40%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	1	1	28 289

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Sirup GÄ 40%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4945 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30934	30934	0,00	30,18
31603	30934	6,52	28,04

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glycerinsalbe (konserviert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüffert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30986-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycerinsalbe (konserviert); Glyceroli unguentum (konserviert); Glycerolsalbe (konserviert); Unguentum Glycerini (konserviert)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerinsalbe (k...	12288201	30986	40	20121017
Caelo	Glycerinsalbe (k...	14031701	31296	40	1410452

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerinsalbe (konserviert)	14183401	2

- 28 289 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung

mit *Glycerinsalbe (konserviert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	2	0	28 289

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycerinsalbe (konserviert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4945 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30986	31296	11,25	47,97
31296	31296	0,00	53,06

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycerol >99%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30189-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycerol >99%; Glycerinum anhydricum >99%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol >99%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol >99%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerol >99%	10198706	30189	80	20100308
Caelo	Glycerol >99%	12111504	30871	40	20120418
Caelo	Glycerol >99%	13127603	31152	40	1405278
Caelo	Glycerol >99%	13370502	31352	40	20131115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol* >99%. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 69 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol* >99%.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerol >99%	10198706	9
Caelo	Glycerol >99%	10198706	40
Caelo	Glycerol >99%	13370502	20

- 25 221 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 108 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol* >99%.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerol >99%	13370502	3
Caelo	Glycerol >99%	14373403	6
Caelo	Glycerol >99%	11217403	1
Caelo	Glycerol >99%	11305101	1
Caesar & Lorenz	Glycerol >99%	13002904	10
Caelo	Glycerol >99%	4031501	1
Caelo	Glycerol >99%	13127604	7
Caelo	Glycerol >99%	13111403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerol >99%	13127608	5
Phönix	Glycerol >99%	13127610	2
Caelo	Glycerol >99%	133370507	1
Caelo	Glycerol >99%	13370503	5
Caelo	Glycerol >99%	14074302	5
Caelo	Glycerol >99%	14074303	1
Caelo	Glycerol >99%	14373401	1
Fagron	Glycerol >99%	14373409	1
Caelo	Glycerol >99%	17041403	1
Caelo	Glycerol >99%	2114Q1590	1
Caelo	Glycerol >99%	18081504	1
Caelo	Glycerol >99%	2061201	1
Caelo	Glycerol >99%	11118104	1
Caelo	Glycerol >99%	510211590	1
Caelo	Glycerol >99%	1004211590	1
Caelo	Glycerol >99%	11305102	3
Caelo	Glycerol >99%	11061303	1
Caelo	Glycerol >99%	12014304	13
Caelo	Glycerol >99%	12111503	4
Caelo	Glycerol >99%	12111504	4
Caelo	Glycerol >99%	12111505	1
Caelo	Glycerol >99%	13002903	7
Caelo	Glycerol >99%	13002902	1
Caelo	Glycerol >99%	13127603	14
Caelo	Glycerol >99%	1300291	1
Caelo	Glycerol >99%	2713M1590	1

- 28 183 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 751 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycerol >99%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycerol >99%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	69	0	25 221
Typ C	0	108	0	28 183

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycerol >99%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 91,3043 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	100,0000 % (> 94,4444 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30189	31152	4,41	168,17
30871	31152	3,32	158,00
31152	31152	0,00	161,51
31352	31152	4,80	150,23

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycerol 85%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30886-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycerol 85%; Glycerin 85%; Glycerinum 85%; Glycerolum 85%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerol 85%	12216606	30886	70	20120731
Fagron	Glycerol 85%	12H16-N04	30980	40	20120905
Caelo	Glycerol 85%	13356404	31360	40	20131112
Caelo	Glycerol 85%	13406202	31377	40	20131219
Euro OTC	Glycerol 85%	1409035-01	31588	40	AR-15-FG-007030-02
Euro OTC	Glycerol 85%	1506036	31719	40	0000010478

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 041 Spektren aus insgesamt 609 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 111 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerol 85%	90997229	41
Caelo	Glycerol 85%	12216606	10
Caelo	Glycerol 85%	13356404	20
Euro OTC	Glycerol 85%	1409035-01	20
Euro OTC	Glycerol 85%	1506036	20

- 25 179 Spektren aus insgesamt 669 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 643 Spektren von 169 *Apo-Ident*-Kunden aus 220 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger / Gehe	Glycerol 85%	40515	1
Hedinger/Phönix	Glycerol 85%	40513	1
Phönix/Hedinger	Glycerol 85%	40524	2
Hedinger	Glycerol 85%	40519	3
Caelo	Glycerol 85%	12108201	20
Hedinger/Gehe	Glycerol 85%	40529	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger/Gehe	Glycerol 85%	40540	2
Caelo	Glycerol 85%	5051501	1
Caelo	Glycerol 85%	13276024	1
Caelo	Glycerol 85%	8121402	1
Caelo	Glycerol 85%	13144604	7
Caelo	Glycerol 85%	11355301	2
noweda	Glycerol 85%	13276202	1
Caelo	Glycerol 85%	13276205	12
Caelo	Glycerol 85%	13276203	7
noweda	Glycerol 85%	13356403	1
Caelo	Glycerol 85%	13356405	9
Caelo	Glycerol 85%	13356404	2
Caelo	Glycerol 85%	13406202	2
Caelo	Glycerol 85%	13406204	2
Caelo	Glycerol 85%	13406203	1
Fagron	Glycerol 85%	13J29-B01-285782	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1403006-01	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1409035-01	2
Caelo	Glycerol 85%	14149403	13
Caelo	Glycerol 85%	14149406	2
Caelo	Glycerol 85%	14149404	3
Caelo	Glycerol 85%	14306203	4
Caelo	Glycerol 85%	14149410	3
Caelo	Glycerol 85%	14149411	2
Caelo	Glycerol 85%	14306204	3
Caelo	Glycerol 85%	17061404	1
Bombastus	Glycerol 85%	285366	1
Caelo	Glycerol 85%	2714M-01589	1
Gehe	Glycerol 85%	287120	2
Fischar	Glycerol 85%	5063091	1
Caelo	Glycerol 85%	15036903	1
Caelo	Glycerol 85%	5064091	1
Fischar/V.d.L.	Glycerol 85%	5064071	1
Lamotte	Glycerol 85%	5538401	20
Lamotte	Glycerol 85%	5603001	12
Caelo	Glycerol 85%	271511	3
Lamotte	Glycerol 85%	5603002	1
Bombastus	Glycerol 85%	272305	7
Lamotte	Glycerol 85%	123142	5
Lamotte	Glycerol 85%	123304	6
Lamotte	Glycerol 85%	123464	9
Hedinger	Glycerol 85%	40471	4
Sanacorp/ Heddinge	Glycerol 85%	400473	1
Hedinger	Glycerol 85%	40464	2
Anzag/Seeger	Glycerol 85%	40475	5
Anzag/ Hedinger	Glycerol 85%	40478	3
Hedinger/Gehe	Glycerol 85%	40473	3
Hedinger/ Sanacorp	Glycerol 85%	40479	1
Sanacorp	Glycerol 85%	40480	4
Caelo	Glycerol 85%	40481	3
Hedinger/Anzag	Glycerol 85%	40483	6
Phoenix	Glycerol 85%	40495	2
Phönix/Hedinger	Glycerol 85%	40497	6
Sanacorp	Glycerol 85%	40506	2
Hedinger/Phönix	Glycerol 85%	40501	3
Caelo	Glycerol 85%	40507	4
Hedinger	Glycerol 85%	40509	1
Caelo	Glycerol 85%	11324201	2
Caelo	Glycerol 85%	613Q-01589	1
Caelo	Glycerol 85%	607211589	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Europarm/Otto	Glycerol 85%	1108032-01	6
Caelo	Glycerol 85%	1113E-01589	1
Caelo	Glycerol 85%	11324202	2
Caelo	Glycerol 85%	11L06-N02	4
Euro OTC	Glycerol 85%	1201038-01	7
Caelo	Glycerol 85%	11355305	1
Caelo	Glycerol 85%	12069601	2
Anzag 17.09.2012	Glycerol 85%	12069603	2
Caelo	Glycerol 85%	12069604	1
Caelo	Glycerol 85%	12069605	1
Fagron	Glycerol 85%	1209C001	1
Gehe 08.05.2013	Glycerol 85%	1210047-01	10
Caelo	Glycerol 85%	12108206	1
Caelo	Glycerol 85%	12216601	5
Caelo	Glycerol 85%	12216602	6
Caelo	Glycerol 85%	12216603	12
Caelo	Glycerol 85%	12216604	3
Caelo	Glycerol 85%	12216606	13
Caelo	Glycerol 85%	12273604	20
Caelo	Glycerol 85%	12278507	2
Fagron	Glycerol 85%	12G11-N02	1
Caelo	Glycerol 85%	12278508	1
Fagron	Glycerol 85%	12H17-N01	2
Fagron	Glycerol 85%	12J04-N02	1
Fagron	Glycerol 85%	12J04-N09	2
Fagron	Glycerol 85%	12J05-N01	1
Caelo	Glycerol 85%	13039202	5
Caelo	Glycerol 85%	13039203	13
Caelo	Glycerol 85%	13039204	12
Caelo	Glycerol 85%	13060001	4
Caelo	Glycerol 85%	13060006	5
Caelo	Glycerol 85%	13060007	3
Euro OTC	Glycerol 85%	1306016-02	6
Caelo	Glycerol 85%	1309202	1
Caelo	Glycerol 85%	13144605	15
Caelo	Glycerol 85%	13144606	4
Caelo	Glycerol 85%	13144607	13
Caelo	Glycerol 85%	13248201	6
Fagron	Glycerol 85%	13C28-N02	2
Fagron	Glycerol 85%	13D11-N05	1
Fagron	Glycerol 85%	13C-N02	1
Fagron	Glycerol 85%	13J29-B01	1
Phoenix	Glycerol 85%	1405021-01	1
Fagron	Glycerol 85%	13E24-N11	2
Caelo	Glycerol 85%	140113PML02	1
Caelo	Glycerol 85%	14101304	1
Caelo	Glycerol 85%	16121301	1
Caelo	Glycerol 85%	23081201	1
Caelo	Glycerol 85%	24021402	1
Caesar/Noweda	Glycerol 85%	2611I-01589	1
Caelo	Glycerol 85%	2413Q01589	1
Bombastus	Glycerol 85%	277526	1
Bombastus	Glycerol 85%	278655	1
Bombastus	Glycerol 85%	275075	2
Caelo	Glycerol 85%	5x13039203	1
Gehe	Glycerol 85%	282731	3
Kehr / Fischar	Glycerol 85%	5061071	1
Hedinger/Gehe	Glycerol 85%	3112Q-01589	1
Kehr / Lamotte	Glycerol 85%	290114PML04	1
Otto Fischar GmbH	Glycerol 85%	5061101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerol 85%	2405211589	1
Caelo	Glycerol 85%	4711A-01589	1
Caelo	Glycerol 85%	5x12273604	1
Fischar	Glycerol 85%	5062111	7
Otto Fischar GmbH	Glycerol 85%	5062052	2
Gehe	Glycerol 85%	5062051	6
Henry Lamotte	Glycerol 85%	5226901	9
Otto Fischar/Gehe	Glycerol 85%	5063012	3
Henry Lamotte GmbH Bremen	Glycerol 85%	5142501	2
Lamotte	Glycerol 85%	5360201	5
Lamotte	Glycerol 85%	5424901	4
Lamotte	Glycerol 85%	5424101	2
Lamotte	Glycerol 85%	5487801	2
Lamotte	Glycerol 85%	5512001	2
Caelo	Glycerol 85%	13136115	1
Caelo	Glycerol 85%	13276208	2
Bombastus	Glycerol 85%	291085	1
Caelo	Glycerol 85%	13276201	1
Hedinger/Sanacorp	Glycerol 85%	40499-3354319071	1
Lamotte/Phönix	Glycerol 85%	124654	2
Bombastus	Glycerol 85%	40215PJK01	1
HirschApotheke	Glycerol 85%	40541	1
Caelo	Glycerol 85%	13276204	6
Caelo	Glycerol 85%	13356406	1
Caelo	Glycerol 85%	135406204	1
Fagron	Glycerol 85%	13J01-B01	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1401009-01	2
Caelo	Glycerol 85%	1404024-01	1
Euro OTC	Glycerol 85%	140502101	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1401009	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1405021-02	2
Caelo	Glycerol 85%	14249301	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1502010-01	1
Caelo	Glycerol 85%	24101401	1
Bombastus	Glycerol 85%	260914PAS01	1
Bombastus	Glycerol 85%	284400	3
Bombastus	Glycerol 85%	287890	1
Perrigo/Phönix	Glycerol 85%	284401	2
Bombastus	Glycerol 85%	289296	1
Bombastus	Glycerol 85%	292791	2
Alliance Healthcare/Fis...	Glycerol 85%	5063011	3
Fishar / Phönix	Glycerol 85%	5064011	1
Hedinger/Gehe	Glycerol 85%	40491	3
Hedinger	Glycerol 85%	40499	2
Hedinger/Noweda	Glycerol 85%	40502	1
Hedinger/Gehe	Glycerol 85%	4091	1
Caelo	Glycerol 85%	70913G1y	1
Caelo	Glycerol 85%	1213E-01589	1
Gehe 10.04.2013	Glycerol 85%	1227360	1
Caelo	Glycerol 85%	12278502	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1301025-01	12
Euro OTC	Glycerol 85%	1301025-02	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1306016-01	1
Caelo	Glycerol 85%	13060002	1
Caelo	Glycerol 85%	1309203	1
Fagron	Glycerol 85%	13c28-n02	2
Bombastus	Glycerol 85%	276850	3
Fagron	Glycerol 85%	250214PJK01	1
Bombastus	Glycerol 85%	276852	4
Bombastus	Glycerol 85%	279852	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Glycerol 85%	280855	1
Bombastus	Glycerol 85%	2812731	1
Otto Fischar GmbH	Glycerol 85%	5062012	4
Otto Fischer GmbH	Glycerol 85%	5062121	4
Bombastus	Glycerol 85%	266037	1
Bombastus	Glycerol 85%	269070	2
Caelo	Glycerol 85%	213E-01589	1
Caelo	Glycerol 85%	3121202	1
Hedinger	Glycerol 85%	40447	1
Hedinger	Glycerol 85%	40452	2
Hedinger / Sanacorp	Glycerol 85%	40451	1
Gehe	Glycerol 85%	40455	1
Anzag 20.12.2012	Glycerol 85%	40467	4
Sanacorp/ Heddingen	Glycerol 85%	4071	1
Euro OTC	Glycerol 85%	1108032	1
Gehe	Glycerol 85%	1001017-01	1
Caelo	Glycerol 85%	112117302	1
Caelo	Glycerol 85%	1121303	1
Caelo	Glycerol 85%	11217302	1
Caelo	Glycerol 85%	11324204	1
Fagron	Glycerol 85%	1203C003	1
Anzag	Glycerol 85%	120103801	1
Caelo	Glycerol 85%	12108202	1
Fagron	Glycerol 85%	12H16-N04	3
Caelo	Glycerol 85%	19021301	1
Bombastus	Glycerol 85%	275076	1
Caelo	Glycerol 85%	20061210	1
Caelo	Glycerol 85%	20211212-2	1
Otto Fischer GmbH Saarb...	Glycerol 85%	5061011	1
Fischer otto,Saarbrücken	Glycerol 85%	5060091	1
Otto Fischar	Glycerol 85%	5062011	2

- 27 648 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 569 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycerol 85%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	26 041
Typ B	0	111	0	25 019
Typ C	0	607	36	27 648

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycerol 85%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	100,0000 % (> 94,5946 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	94,4012 % (> 93,9347 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30886	31719	3,02	80,72
30980	31719	2,78	78,78
31360	31719	4,30	76,67
31377	31719	2,50	92,59
31588	31588	0,00	66,39
31719	31719	0,00	88,08

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycolsäure 70%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30491-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycolsäure 70%; Acidum glycolicum 70%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1201002-01	30491	40	1403052
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1406006-01	31620	40	20140708
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1406006-01	31647	40	20140708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1406006-01	20
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1406006-01	20

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1109027-01	1
Phoenix	Glycolsäure 70%	1205037-01	1
Caelo	Glycolsäure 70%	121002201	1
Euro OTC	Glycolsäure 70%	1210022-01	1

- 28 287 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 781 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycolsäure 70%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	4	0	28 287

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycolsäure 70%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30491	30491	0,00	120,64
31620	30491	11,44	119,04
31647	30491	10,61	116,88

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30857-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich; Azulen 25%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Guaj-Azulen 25%,...	12246703	30857	40	20120831
Caelo	Guaj-Azulen 25%,...	13334401	31157	40	1411565
Caelo	Guaj-Azulen 25%,...	14130601	31462	40	20140423

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	14130601	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 46 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	12G31-N03	3
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13334407	1
Euro OTC	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13334406	3
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	14130601	2
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	14252104	1
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	14252102	1
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	11303702	1
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	17041405	1
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13044901	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	11303703	1
Fagron	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	11H30-N03	1
Post-Apotheke	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	12246701	4
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	12158701	1
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	12246703	3
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	12246704	2
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13044904	5
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13044906	3
Caelo	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13334401	2
Fagron	Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich	13g31-n03	1

- 28 245 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 766 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	38	8	28 245

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4861 %)	82,6087 % (> 76,0870 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30857	31157	2,41	33,96
31157	31157	0,00	32,98
31462	31157	4,38	31,58

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hartfett 378**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30887-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hartfett 378; Adeps solidus 378; Softisan® 378

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hartfett 378	12K27-N05	30887	60	20121204
Fagron	Hartfett 378	13D26-N12	31117	40	1407632
Caelo	Hartfett 378	13370104	31472	40	20131119

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 171 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hartfett 378	10F09-N12	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sino Phyto	Hartfett 378	2012060444	2
Caelo	Hartfett 378	18011302	1
Bionorica/Gehe	Hartfett 378	75850	4
THC Pharma	Hartfett 378	2013091014	2
Fagron	Hartfett 378	12I24-N01	1
Caelo	Hartfett 378	16021507	1
Caelo	Hartfett 378	57657	1
Fagron	Hartfett 378	13D26-N12	6
Caelo	Hartfett 378	1081408	1
Caelo	Hartfett 378	11121304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett 378	28031401	1
Caelo	Hartfett 378	4041501	1
Fagron	Hartfett 378	11520	1
Caelo	Hartfett 378	11359302	1
Caelo	Hartfett 378	3071201	1
Caelo	Hartfett 378	73059	1
Caelo	Hartfett 378	10310003	1
Gehe	Hartfett 378	12D02-N07	1
Caelo	Hartfett 378	13012707	3
Fagron	Hartfett 378	13D26-N02	1
Fagron	Hartfett 378	13H22-N01	1
Fagron	Hartfett 378	13H22-N01	1
Caelo	Hartfett 378	14111312	1
Fagron	Hartfett 378	209602	1
Caelo	Hartfett 378	21031310	1
Caelo	Hartfett 378	27091306	1
Fagron	Hartfett 378	011520	1
Fagron	Hartfett 378	303624	1

- 28 249 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 755 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hartfett 378* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	26 171
Typ B	0	40	0	25 190
Typ C	0	40	2	28 239

Die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 378* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4844 %)	95,2381 % (> 88,0952 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30887	31117	8,10	26,86
31117	31117	0,00	25,94
31472	31117	5,07	23,18

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hartfett 649**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30770-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hartfett 649; Adeps solidus 649; Softisan® 649

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hartfett 649	12I10-N12	30770	40	1407601
Fagron	Hartfett 649	15E13-B01-307859	31699	40	20150527

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hartfett 649	13C19-N03	40
Fagron	Hartfett 649	15E13-B01-307859	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hartfett 649	105945	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hartfett 649* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett 649* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4975 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30770	30770	0,00	35,31
31699	30770	10,76	31,38

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Himbeer-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30562-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Himbeer-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Himbeer-Aroma	11303813	30562	40	20111021
Caelo	Himbeer-Aroma	12246612	31171	40	1402588
Caelo	Himbeer-Aroma	14115902	31396	40	20140416

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeer-Aroma	12054307	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeer-Aroma	13255507	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255514	1
Caelo	Himbeer-Aroma	1355514	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115902	1
Caelo	Himbeer-Aroma	11303813	1
Gehe 16.04.2013	Himbeer-Aroma	12054307	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054310	2
Caelo	Himbeer-Aroma	12246612	2
Caelo	Himbeer-Aroma	12246616	2
Caelo	Himbeer-Aroma	1254307	1
Caelo	Himbeer-Aroma	13255502	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054311	1

- 28 275 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 773 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Himbeer-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	14	2	28 275

Die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30562	31171	9,88	80,26
31171	31171	0,00	69,71
31396	31171	4,45	66,62

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Holzöle
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30188-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Holzöle; Juniperi ligni etheroleum; Oleum juniperi e ligno pro uso externo; Oleum terebinthinae rectificat.; Terpentinöl vom Strandkiefer-Typ; Wacholderholzöl; Wacholderöl für den äußeren Gebrauch

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Holzöle* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Holzöle* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Terpentinöl vom ...	10016709	30188	39	20100121
Caelo	Wacholderholzöl	11363504	30710	40	20111221
Caelo	Wacholderholzöl	11363507	30860	40	20111221

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wacholderholzöl	13196208	31201	40	1405102
Caelo	Terpentinöl vom ...	12383210	31214	40	1407275
Euro OTC	Terpentinöl vom ...	1312026-01	31531	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 239 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Holzöle*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 072 Spektren aus insgesamt 609 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 24 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Holzöle*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	10016709	4
Euro OTC	Terpentinöl vom Strandkiefer...	1312026-01	20

- 25 266 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Holzöle*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	11127908	2
Euro OTC	Terpentinöl vom Strandkiefer...	1210016-01	4
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	12383210	4
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	13378804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	10296303	1
Euro OTC	Terpentinöl vom Strandkiefer...	711Q-03557	1
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	14012601	1
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	11127905	1
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	11358903	2
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	11358910	8
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	12383201	1
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	13106701	7
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	19061310	1
Caelo	Terpentinöl vom Strandkiefer...	14071201	1
Caelo	Wacholderholzöl	14008306	1
Caelo	Wacholderholzöl	11379007	1
Caelo	Wacholderholzöl	12342604	1
Taoasis GmbH	Wacholderholzöl	736525-110967	1
Taoasis GmbH	Wacholderholzöl	604898-109389	1
Caelo	Wacholderholzöl	11363507	1

- 28 249 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 766 Chargen von 305 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Holzöle* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Holzöle* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	239	0	26 072
Typ B	0	24	0	25 266
Typ C	0	39	3	28 249

Die Substanz/Substanzgruppe *Holzöle* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,4895 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	92,8571 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30188	31201	12,32	49,19
30710	31201	3,51	40,84
30860	31201	3,88	41,66
31201	31201	0,00	38,14
31214	31214	0,00	41,66
31531	31214	4,58	42,68

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Holzteer**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31221-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Holzteer; Pix Liquida

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Holzteer* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Holzteer* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Holzteer	13008302	31221	40	1403320
Caelo	Holzteer	13008309	31614	40	20130116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Holzteer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Holzteer*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Holzteer	73260048	40
Caelo	Holzteer	13008309	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Holzteer*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Holzteer* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Holzteer* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	40	25 230
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Holztee* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	33,3333 % (> 28,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31221	31221	0,00	104,95
31614	31221	8,23	105,51

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Honige**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30548-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Honige; Bienenhonig; Honig; Mel; Mel rosatum; Rosenhonig

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Honige* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Honige* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Rosenhonig	12105302	30548	40	1403099
Caelo	Honig	12132005	30761	40	1402562
Caelo	Honig	13269412	31341	40	20130913

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Honige*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Honige*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Honig	11187911	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Honige*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Honig	13269412	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Honig	12132011	2
Caelo	Honig	13269413	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Honig	12382405	3
Caelo	Honig	12382406	1
Euro OTC	Honig	13269401	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Honig	13269404	1
Caelo	Honig	12132007	1
Caelo	Honig	12132012	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Honig	12382410	2
Caelo	Honig	13269403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Honig	13269405	1
Caelo	Rosenhonig	5091401	1
Caelo	Rosenhonig	12105302	1
Caelo	Rosenhonig	11258901	1
Caelo	Rosenhonig	12105305	2
Caelo	Rosenhonig	12315003	1
Caelo	Rosenhonig	12315005	2
Caelo	Rosenhonig	13170904	1
Caelo	Rosenhonig	13170902	1
Caelo	Rosenhonig	4811M-02884	1

- 28 262 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 764 Chargen von 305 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Honige* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Honige* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	22	7	28 262

Die Substanz/Substanzgruppe *Honige* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	75,8621 % (> 65,5172 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30548	30548	0,00	25,81
30761	30761	0,00	38,12
31341	30761	6,27	21,07

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüffert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30709-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25); Basisemulsion, hydrophile; Emulsio basalis hydrophilica; Hydrophile Hautemulsionsgrundlage (NRF S.25)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrophile Basis...	12173002	30709	40	20120628
Caelo	Hydrophile Basis...	13305501	31176	40	1403535
Caelo	Hydrophile Basis...	14063502	31340	40	20140307

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 880 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 44 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	11129901	41
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	zu erfassen	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12343	1

- 25 246 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 330 Spektren von 82 *Apo-Ident*-Kunden aus 92 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13394302	7
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13394304	6
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14063502	6
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14238901	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	23011503	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14063601	14
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12128401	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12173002	5
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12310101	10
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13076702	12
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13039701	14
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13076801	11
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13076803	17
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13107703	14
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13196001	6
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13195801	12
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13305401	14
aliance healthcare 5.12...	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13305501	5
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	30041304	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13305601	7
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13397601	15
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	30011504	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	28111203	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12230203	8
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12288103	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12310102	17
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13039702	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13195901	9
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	2061501	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	11031504	1
gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13394402	2
gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14063503	1
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	1410901	1
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14063702	1
PHOENIX 03.06.2014	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14063701	2
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14140901	3
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14141004	4
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14141003	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14238701	4
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14238702	3
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14238801	2
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14238802	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14239103	1
Alliance health	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14360201	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14360301	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	14360401	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	1463502	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	15081402	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	18081512	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	21031403	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	20061408	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	23071507	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	29041406	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	29101402	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	29041502	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	30051501	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	2101304	1
Maros	Hydrophile Basisemulsion (NR...	5006613	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	6051304	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	10051303	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	9081301	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	10071203	1
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12047602	4
Noweda	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12071901	6
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	11274003	2
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12072002	3
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12121308	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	1213003	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12173003	3
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	1218401	1
Anzag 27.11.12 ek:4,33	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12230301	8
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12230302	5
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	1306801	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13076802	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13107702	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	1310773	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13195902	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	13305503	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	20031306	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	23101202	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	26031303	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	24011403	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	28121206	1
Caesar/Noweda	Hydrophile Basisemulsion (NR...	5011E-03325	1
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	11223501	2
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	11273902	1
Kehr	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12047601	1
Gehe	Hydrophile Basisemulsion (NR...	12071902	2
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	15061302	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	16071701	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	18111307	1
Caelo	Hydrophile Basisemulsion (NR...	19091204	1

- 27 961 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 694 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	41	3	25 166
Typ C	0	324	6	27 955

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9575 %)	93,1818 % (> 86,3636 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4827 %)	98,1818 % (> 97,2727 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30709	31176	6,60	21,84
31176	31176	0,00	29,16
31340	31176	12,76	31,63

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrophile Creme, nichtionisch DAB
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30463-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrophile Creme, nichtionisch DAB; Nichtionische hydrophile Creme DAB; Unguentum emulsificans nonionicum aquosum DAB

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrophile Creme...	11273301	30463	40	20111017
Caelo	Hydrophile Creme...	13138001	31001	40	20130531
Caelo	Hydrophile Creme...	13332901	31227	40	20131104
Caelo	Hydrophile Creme...	13333101	31451	40	1509156

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 862 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 141 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	92684359	90
k.A.	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	13332901	51

- 25 149 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 161 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	13333101	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	13332901	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	15007402	4
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	271981	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	11357502	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	12001602	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	12086901	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	12155801	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12087001	4
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12156101	3
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	12223301	4
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12223501	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12352801	7
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12353001	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13045501	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13045301	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13138001	10
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13138101	8
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13263301	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13263501	3
Noweda	Hydrophile Creme, nichtionis...	1812U-02543	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	21111203	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	6861335	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13263801	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13333001	2
GEHE 10.03.2014	Hydrophile Creme, nichtionis...	13137901	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13333301	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13333201	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13333401	4
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14068401	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14068601	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14068901	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14069001	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14068701	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14221401	6
GEHE 23.09.2014	Hydrophile Creme, nichtionis...	14221301	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14259201	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14259101	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	15002901	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	15027801	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	19081505	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	20061406	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	288043	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	290283	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	267625	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	271976	1
Noweda	Hydrophile Creme, nichtionis...	271980	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	271977	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	272063	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	513Q-02543	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	6061305	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	11273001	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	11273303	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	11273401	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	11357801	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12155901	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12223601	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	12223602	1
Caesar &Loretz GmbH	Hydrophile Creme, nichtionis...	12352901	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	130450401	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13045201	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13045401	3
Hustadt Apotheke	Hydrophile Creme, nichtionis...	13045601	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13137801	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13138201	2
Post-Apotheke	Hydrophile Creme, nichtionis...	13138301	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13263401	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13263701	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	13263601	2
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	13263902	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	13333501	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	21081202	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	271973	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	275256	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	278694	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	280909	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	282903	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	4812I-02543	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	11273302	1
Noweda	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	11357301	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis. ...	11357501	1

- 28 130 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 704 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	125	16	25 109
Typ C	0	97	64	28 130

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Creme, nichtionisch DAB* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	88,6525 % (> 86,5248 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	60,2484 % (> 58,3851 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30463	31451	10,95	32,98
31001	31451	17,92	35,83
31227	31451	20,70	35,62
31451	31451	0,00	33,72

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrophile Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30219-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrophile Salben; Anionische Hydrophile Creme DAB; Anionische Hydrophile Creme o. Konservierungsstoffe; Anionische Hydrophile Creme SR (NRF S.27); Basiscreme, hydrophobe DAC; Cremor anionicus hydrophilicus SR; Cremor basalis hydrophobicus; Cremor nonionicus hydrophilicus SR; Hautpflegesalbe W/L SR; Hautpflegesalbe W/L SR (ohne Konservierung); Hydrophile Creme, nichtionisch o. Konservierungsstoffe SR; Hydrophile Creme, nichtionisch SR (NRF S.26); Hydrophile Salbe, wasserhaltige DAB; Hydrophobe Basiscreme DAC; Lipophile Cremegrundlage NRF; Nichtionische hydrophile Creme o. Konservierungsstoffe SR; Nichtionische hydrophile Creme SR (NRF S.26); Pentravan®; Transdermale Basiscreme; Unguentum basale hydrophobicum; Unguentum emulsificans aquosum DAB; Unguentum emulsificans aquosum N sine conservante SR; Unguentum emulsificans aquosum N SR (NRF S.26); Unguentum emulsificans aquosum sine conservante; Unguentum emulsificans aquosum SR (NRF S.27.); Wasserhaltige hydrophile Salbe DAB; Wolff® Basis Creme Halbfett

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Basiscreme, hydr...	00234743	30219	30	AR-12-FG-003353-01
Caelo	Anionische Hydro...	11326601	30462	40	20111202
Caelo	Basiscreme, hydr...	12025003	30467	60	20120207
Fagron	Hydrophile Creme...	09B190312	30483	40	nicht verfügbar
Dr. Wolff	Wolff® Basis Cre...	230200	30631	40	20120210
Caelo	Basiscreme, hydr...	12151602	30758	40	20120612
Bombastus	Hydrophile Creme...	00273130	30769	40	1405255
Dr. Wolff	Wolff® Basis Cre...	236420	30837	40	1410330
apomix	Anionische Hydro...	25A210812	30895	60	20120821
Caelo	Basiscreme, hydr...	12308102	30931	40	20121031
Caelo	Basiscreme, hydr...	13085601	31002	40	20130404
Fagron	Transdermale Bas...	12H17-T02-000281	31008	40	1406052
apomix	Hautpflegesalbe ...	01B110113	31039	40	1403321
apomix	Hautpflegesalbe ...	88B111212	31040	40	20121211
Fagron	Transdermale Bas...	12H17-T02-000281	31042	40	20130110
Bombastus	Anionische Hydro...	280574	31054	40	1405103
Dr. Wolff	Wolff® Basis Cre...	331551	31086	40	20130221
apomix	Hydrophile Creme...	21B141013	31188	40	1405386
Caelo	Anionische Hydro...	14138901	31440	40	AR-15-FG-008131-01
Caelo	Anionische Hydro...	14063303	31450	40	20140512
Caelo	Hydrophile Creme...	14127002	31477	40	20140512
Caelo	Basiscreme, hydr...	14028101	31478	40	AR-15-FG-009038-01
Dr. Wolff	Wolff® Basis Cre...	432611	31487	40	20140410
apomix	Hydrophile Creme...	14B240614	31500	20	1411613
apomix	Hautpflegesalbe ...	10A050214	31503	40	1412041
apomix	Hydrophile Creme...	14B240614	31516	40	20140624
apomix	Anionische Hydro...	11B020914	31537	40	1411614
apomix	Hydrophile Creme...	22B061114	31565	40	20141106
Bombastus	Hydrophile Creme...	288882	31568	40	20140722
Caelo	Hydrophile Creme...	14304902	31591	40	20141013
Fagron	Hydrophile Creme...	14E07-M04	31593	40	20140513
apomix	Hydrophile Creme...	01B120115	31599	40	20150114
apomix	Hautpflegesalbe ...	31B020714	31600	40	20140702
Pharmachem	Basiscreme, hydr...	150404	31644	40	20150306
apomix	Anionische Hydro...	05B200415	31661	50	20150422

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 765 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1420 Spektren von 35 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 24 891 Spektren aus insgesamt 582 Chargen von 207 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 912 Spektren von 32 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	91519229	41
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	00234743	10
zu erfassen	Anionische Hydrophile Creme ...	zu erfassen	40
Leyh Pharma	Anionische Hydrophile Creme ...	111311	40
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	00263988	40
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	00262477	40
apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	24A080811	20
apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	15B111011	30
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	25A140911	30
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	27B111011	30
apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	58B190711	30
Leyh Pharma	Hydrophile Creme, nichtionis...	112311	30
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	01A030112	40
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	00266260	40
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11225101	40
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	34B191211	40
Leyh Pharma	Hydrophile Creme, nichtionis...	120211	40
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	00267186	40
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11258201	40
zu erfassen	Wolff® Basis Creme Halbfett	zu erfassen	30
apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	10A050214	20
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	14B240614	20
apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	11B020914	20
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	22B061114	20
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	288882	20
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14304902	20
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	14E07-M04	20
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	01B120115	20
apomix	Hautpflegesalbe W/L SR (ohne...	31B020714	20
Pharmachem	Basiscreme, hydrophobe DAC	150404	20
apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	05B200415	20
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	zu erfassen	1

- 24378 Spektren aus insgesamt 645 Chargen von 375 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2333 Spektren von 195 *Apo-Ident*-Kunden aus 1083 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2091403	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	2B100214	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	4061406	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	6061502	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11A010414	3
Gehe/Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	4A030214	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14244701	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	15014804	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14063303	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14041403	1
Gehe/Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	16A130514	1
Raben-Apotheke Mildenau	Anionische Hydrophile Creme ...	19A030614	2
All..Healthc./Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	18A260514	2
Gehe/02.09.14/apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	23A240614	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283279	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283286	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283283	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	23121411	1
Gehe/apomix/17.12.2014	Anionische Hydrophile Creme ...	26A060814	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281866	7
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	284080	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	284083	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	284082	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	284081	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285893	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285895	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285892	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285829	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285894	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285898	1
Cealo	Anionische Hydrophile Creme ...	285899	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	286974	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	286976	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	286975	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	286979	8
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	286980	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288235	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	288307	5
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288308	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	289327	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	289322	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	289332	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	290530	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	291526	1
Fagron	Anionische Hydrophile Creme ...	295166	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	293104	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	30011503	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	29A020914	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	31A230914	1
Anzag/apomix/07.01.15	Anionische Hydrophile Creme ...	35A031114	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	42A171214	1
Rabenapotheke	Anionische Hydrophile Creme ...	39A011214	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	244379	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	258517	1
Gehe/Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	48A031213	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	261013	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	267640	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	264751	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	267642	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	269226	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269227	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271701	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269317	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269231	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269234	1
Defektur	Anionische Hydrophile Creme ...	271711	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	272516	1
Phönix	Anionische Hydrophile Creme ...	272515	3
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	271838	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	273694	3
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	273695	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273693	1
Anzag	Anionische Hydrophile Creme ...	274377	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274378	3
Apomix / Phönix	Anionische Hydrophile Creme ...	3A280114	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	6B220513	1
AMH Niemann GmbH & Co K...	Anionische Hydrophile Creme ...	7A270213	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274379	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	5A200212	2
AMH Niemann / Phoenix	Anionische Hydrophile Creme ...	7B180613	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	8061203	1
apomix/GEHE/17.04.2013	Anionische Hydrophile Creme ...	8A270213	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11101301	1
Pönix/AMH	Anionische Hydrophile Creme ...	11A070313	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	9011304	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	12121201	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	12B040912	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13072401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13128701	8
PKH GmbH/ Phönix	Anionische Hydrophile Creme ...	14A030413	1
Apomix/Alliance Healthc...	Anionische Hydrophile Creme ...	15A040413	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15011413	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15111306	1
apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	16A240413	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	15121201	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	17A240413	3
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	16A060611	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	18121202	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	18A070513	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	18A180612	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	20061205	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	21111202	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	22061205	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	26A220812	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	272511	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	25021413	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	272509	1
ApoMix	Anionische Hydrophile Creme ...	25A210812	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	23041307	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271699	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	272510	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	272514	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	273692	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274373	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	274375	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274381	3
Fiebi 23.11.12 ek:4,70	Anionische Hydrophile Creme ...	274504	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274505	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	275927	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	275926	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276073	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276074	9
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276075	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277560	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	276077	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	277562	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	277565	4
gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	277563	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277566	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277567	1
Anzag ek: 5,17EUR 08.04.13	Anionische Hydrophile Creme ...	277636	6
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277568	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277637	7
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	278026	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279195	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279200	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279199	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279201	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279325	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279324	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279326	7
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	27A180613	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	27A210911	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280570	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280574	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280571	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280576	7
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	280575	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280741	9
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281738	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281737	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	281739	7
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281740	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281742	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281744	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281767	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281809	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283285	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	284077	1
Alliance Healthcare/Apo...	Anionische Hydrophile Creme ...	28A250613	2
All..Healthc./Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	30A020713	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	31071301	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	31A030713	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	312121-3-P	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	33A220713	1
GEHE/apomix/01.03.2012	Anionische Hydrophile Creme ...	33A291111	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	34A060813	2
Eigenherstellung	Anionische Hydrophile Creme ...	3812E-07664	1
Eigenherstellung	Anionische Hydrophile Creme ...	4012Q-07664	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	4546279	1
Apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	41A021013	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	5012E-03327	1
Anzag/apomix/31.01.2014	Anionische Hydrophile Creme ...	51A171213	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	60089211	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	82440	1
Pharmachem	Basiscreme, hydrophobe DAC	110413	14
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14000701	10
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	1400701	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14028101	14
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14028102	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14061501	17
gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	140886	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14120903	1
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	141317	2
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	141318	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14145202	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14145301	10
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	142155	1
Cealo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14215701	2
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	143119	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14335501	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14335502	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	14A06-T07-009033	3
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	14A06T08009038	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	15048701	5
Pharmachem/Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	151259	1
gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	231213	4
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	286514	1
Gehe/apomix/17.12.2014	Basiscreme, hydrophobe DAC	289719	1
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	289721	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	293163	1
Pharmachem/Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	21013	2
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	264854	1
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	90512	5
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11038802	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11038904	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11222003	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Basiscreme, hydrophobe DAC	11289203	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11289204	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	113401301	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11341301	2
Noweda	Basiscreme, hydrophobe DAC	11341401	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	11L12-T05	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11341402	1
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	120214-2023	1
Noweda	Basiscreme, hydrophobe DAC	12025002	5
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12064703	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12025003	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12064705	6
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	120601-2137	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12064704	3
Phamachem GmbH	Basiscreme, hydrophobe DAC	120712	8
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	120719-2199	1
Noweda	Basiscreme, hydrophobe DAC	12151601	14
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	121205-2299	1
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	121205-2276	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12151602	5
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12308102	6
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12229302	12
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12308201	6
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	12J24-T01	7
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12308202	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13019302	4
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	130124-3021	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13019303	18
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13019304	3
calo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13072602	8
Taoasis	Basiscreme, hydrophobe DAC	130312-3053	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13085601	9
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13085602	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13085701	21
Kehr	Basiscreme, hydrophobe DAC	131011	3
Sanacorp/ Pharmachem	Basiscreme, hydrophobe DAC	131211	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13175901	20
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13275303	3
Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	13175902	6
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13275301	6
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13386401	5
Phönix	Basiscreme, hydrophobe DAC	13386402	3
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13B04-T17-001037	5
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13E13-T01-003619	5
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13386403	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13H13-T06-006165	2
Pharmachem/Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	240113	7
Sanacorp/ Pharmachem	Basiscreme, hydrophobe DAC	261112	8
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	271092	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11153902	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	11222002	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12292102	1
Gutenberg-Apotheke	Anionische Hydrophile Creme ...	285890	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288228	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	289324	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	292973	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	290523	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283281	3
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	16A250314	2
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	21A230414	1
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	22A230414	1
pkh gmbh	Hautpflegesalbe W/L SR (ohne...	49b171014	1
Pharmachem/Gehe	Hautpflegesalbe W/L SR	100712	1
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	9A260213	1
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	2A090114	1
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	211112	1
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	11A190214	1
Apomix	Hautpflegesalbe W/L SR	1A080114	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13363201	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13363601	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13364101	3
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	14062101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14062201	7
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	14062301	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14062601	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14062901	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14118501	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14118401	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14118301	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14139001	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14144701	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14146301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14146401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14185501	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14186601	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14186702	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14185701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14286101	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14294902	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14286201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14341501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1485401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15027002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15001401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15001301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15034601	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	17B120814	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1814E2540	1
Pharmachem	Hydrophile Creme, nichtionis...	220713	5
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280291	1
Raben-Apotheke Mildenau	Anionische Hydrophile Creme ...	283410	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	282109	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283474	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283482	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	284899	5
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285592	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285594	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	286498	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285596	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	287436	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	287557	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	287562	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	287564	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	287761	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	287763	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288658	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	28882	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288574	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288652	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	289942	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	290144	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	291822	1
Rabenapotheke	Anionische Hydrophile Creme ...	290146	3
Phoenix Goettin	Anionische Hydrophile Creme ...	293439	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	291823	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	294407	1
APOMIX/AHD	Hydrophile Creme, nichtionis...	35A130514	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	293440	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	292970	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	268347	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	271522	2
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	271518	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	272492	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	273130	4
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	273134	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274211	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274103	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274223	4
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274219	1
Pharmachem GmbH	Hydrophile Creme, nichtionis...	50912	1
Noweda	Hydrophile Creme, nichtionis...	11A260312	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	121431	1
Leyh Pharma	Hydrophile Creme, nichtionis...	122841	1
Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	124511	1
Leyh Pharma	Hydrophile Creme, nichtionis...	130651	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13K12-M04	1
GEHE/apomix/13.07.2012	Hydrophile Creme, nichtionis...	13A230412	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	14B090713	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276252	5
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	276596	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277873	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277878	10
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277879	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	280988	1
gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	282211	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	282214	1
Apomix / Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	32A090713	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	279661	6
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	39A131112	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	4A220113	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2569516	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	264643	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	264644	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	264833	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	269235	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	267647	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269513	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	267616	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269518	1
Klenk	Anionische Hydrophile Creme ...	266259	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	267442	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	270804	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	270824	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	270946	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	270949	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	270950	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271011	1
DAB	Anionische Hydrophile Creme ...	270951	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271710	3
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	271010	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271837	1
Bomastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273404	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273407	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273532	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273534	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1061302	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273536	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	204312540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	3061302	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	4131I-02540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	413I-02540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1101212540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11120201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	6121304	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11180201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1119387	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11229001	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11229101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11229201	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Anionische Hydrophile Creme ...	11253201	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11253401	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Anionische Hydrophile Creme ...	11311101	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11253501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11258201	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	11311202	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11320901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11326701	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11311501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11321101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11331601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11331501	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11332001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11332101	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kehr	Anionische Hydrophile Creme ...	11332401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11332501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	113332301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12010201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12010801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12010901	2
Phoenix	Anionische Hydrophile Creme ...	12011001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12012201	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	12026001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12081301	1
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	12098801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12083702	1
Kehr	Anionische Hydrophile Creme ...	12098901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12099301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12099001	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12099201	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12099501	1
DAB 2008	Anionische Hydrophile Creme ...	12099901	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100601	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100501	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100701	2
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	12100801	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100901	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12128502	3
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	12101302	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12187901	8
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12187701	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12195201	10
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12204501	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12195601	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12195401	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12204601	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12218401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12195501	2
Anzag, 23.10.2012	Anionische Hydrophile Creme ...	12209101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12218501	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12245401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12245501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12245601	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Anionische Hydrophile Creme ...	12264501	6
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	12264901	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265401	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265201	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265301	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265501	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12264601	1
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	12265701	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12266101	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12266201	2
Phoenix	Anionische Hydrophile Creme ...	12313301	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Anionische Hydrophile Creme ...	12313202	12
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12313601	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12313701	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12313901	9
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314101	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314301	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314401	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314601	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314701	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314801	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314901	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12316001	1
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	13002705	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1303312540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13038301	5
AHC 28.05.13 EK2,95	Anionische Hydrophile Creme ...	13036301	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13035901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13070301	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13036001	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13070401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13070601	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13071202	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13070502	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13072501	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13128601	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1313314401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13154001	1
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	13154301	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13154201	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13165001	8
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13164901	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13165701	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13165601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13165901	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13165801	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13167601	2
Sanacorp	Anionische Hydrophile Creme ...	13167501	8
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1316801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168601	10
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168401	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168801	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168901	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13169001	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13169301	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13265301	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13265401	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13270701	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13275601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13277401	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13277501	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13280101	13
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13280201	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313101	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313001	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313201	8
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313601	5
Phoenix 09.01.2014	Anionische Hydrophile Creme ...	13313501	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313901	8
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313701	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1331401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13314401	9
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13314801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13315001	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13364401	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14118101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15011301	1
GEHE/apomix/05.07.2012	Anionische Hydrophile Creme ...	16A050612	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1603212540	1
Pharmachem	Anionische Hydrophile Creme ...	170412	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1913R-02540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1913Q-02540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2103312540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2112212540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2405212540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2704212540	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274554	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	27091305	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274593	2
Gehe/ 28.12.12 Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274594	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274595	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274596	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274695/273533	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274695	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274697	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274765	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274766	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276315	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276318	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276320	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	276321	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276331	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277293	5
Gehe 14.05.2013	Anionische Hydrophile Creme ...	277297	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277295	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277455	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277457	6
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277458	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277461	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277465	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	278846	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	278851	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	278852	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279054	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279056	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	28031319	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279055	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280294	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280289	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	279057	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	281999	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280417	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	280418	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	282001	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	282005	3
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	282110	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	282114	2
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	282111	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	282115	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283481	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2906212540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	30081303	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	4313I-02540	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	6861306	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	3101212540	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	654879	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13E13-T06-006	2
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13T13-T06-006166	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14000601	4
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14061402	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	1406140	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14061601	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14145401	5
Pharmachem/Gehe	Basiscreme, hydrophobe DAC	141489	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14207002	1
PHARMACHEM GMBH/ALLIANC...	Basiscreme, hydrophobe DAC	142154	3
Pharmachem/Noweda	Basiscreme, hydrophobe DAC	143093	1
Pharmachem	Basiscreme, hydrophobe DAC	143094	3
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	14A06-T08-009037	5
Faoron/anzag	Basiscreme, hydrophobe DAC	14A06-t08-009037	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	18031505	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	284171	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	285434	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	285435	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	286516	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	288497	2
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	293162	2
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	271091	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	513A-03497	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	2111201	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12064047	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12217603	6
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12229304	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	12308103	2
Phönix	Basiscreme, hydrophobe DAC	1230822	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	12D10-T02	1
Kehr	Basiscreme, hydrophobe DAC	12Go9-T03	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	12G09-T03	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13085504	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13127502	2
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13085702	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13176002	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13176003	5
cealo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13274902	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	13275302	4
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13B04-T17-001040	2
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13E13T01003619	1
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13E13-T01-003620	3
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	14028002	2
Pharmachem / Anzag	Basiscreme, hydrophobe DAC	230713	5
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	279145	2
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	276087	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	280809	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	282161	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	284170	1
Caelo	Basiscreme, hydrophobe DAC	410211-1-P	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	282162	1
GEHE/Apomix/25.03.2014	Hydrophile Creme, nichtionis...	1A140114	1
apomix/Noweda	Hydrophile Creme, nichtionis...	1A210115	2
gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	1B070114	1
Gehe/Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	2A140114	4
Apomix/Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	3B020215	1
Apomix / Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	4A250214	3
Raben-Apotheke Mildenau	Hydrophile Creme, nichtionis...	4B100214	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	6B020315	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	6B100314	1
Apomix / Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	7A020414	2
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	8B070414	1
Raben-Apotheke Mildenau	Hydrophile Creme, nichtionis...	12B210514	1
Leyh Pharma/ Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	133911	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13K20-M09	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13K20-M10	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13K20-M11	1
Leyh Pharma/Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	140551	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	14063003	1
Phönix/Leyh Pharma	Hydrophile Creme, nichtionis...	142311	2
Leyh/Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	143011	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	14D28-M02	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	14D28-M05	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	14D28-M05	1
Gehe/Leyh	Hydrophile Creme, nichtionis...	150341	1
Apomix/ Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	15B070714	1
Apomix/ Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	15B090713	1
Gehe/Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	18A190315	1
Raben-Apotheke Mildenau	Hydrophile Creme, nichtionis...	18B020914	2
Rabenapotheke	Hydrophile Creme, nichtionis...	20B290914	2
gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	280990	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	282215	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	282216	5
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	283634	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	283636	2
gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	283693	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	284891	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	284895	4
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	284896	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	284898	2
Hedinger	Hydrophile Creme, nichtionis...	286326	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	286329	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	286327	1
Gehe 02.09.14	Hydrophile Creme, nichtionis...	287709	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	287710	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	287711	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	287713	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	289937	2
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	289941	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	291385	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	291386	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	291388	1
GEHE/Apomix/04.02.14	Hydrophile Creme, nichtionis...	30A030613	3
Apomix/AHD/24.06.14	Hydrophile Creme, nichtionis...	32A250414	1
AHD/apomix/23.07.14	Hydrophile Creme, nichtionis...	36A140514	1
Anzag/apomix/26.03.14	Hydrophile Creme, nichtionis...	40A281013	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	33A180912	2
Raben-Apotheke Mildenau	Hydrophile Creme, nichtionis...	37A270514	1
Gehe/apomix/11.12.14	Hydrophile Creme, nichtionis...	48A081014	1
Apomix / AHD	Hydrophile Creme, nichtionis...	53A021213	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	51A121113	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	267068	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	267186	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	264427	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	268349	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	269711	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	268353	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	269715	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	269716	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	271520	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	271521	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	272472	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	273137	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	273132	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274213	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274222	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274217	2
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	274215	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274216	2
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	1A030112	1
Alliance Healthcare	Hydrophile Creme, nichtionis...	1A030113	3
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	3A240413	1
Phönix/ Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	2B160412	1
apomix/GEHE/22.05.2013	Hydrophile Creme, nichtionis...	2A140113	1
apo	Hydrophile Creme, nichtionis...	4807013	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	5A230113	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	5B250213	2
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	6B110313	1
Pharmachem	Hydrophile Creme, nichtionis...	80611	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	7B020413	2
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	9A060213	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	9B300413	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	10B220513	1
Anzag	Hydrophile Creme, nichtionis...	114761	2
Apomix / Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	11A040313	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	120211	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	122131	1
Leyh Pharma	Hydrophile Creme, nichtionis...	125011	2
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	12A040313	4
Anzag, 12.09.2012	Hydrophile Creme, nichtionis...	12G19-M07	1
AMH Niemann GmbH& Co. K...	Hydrophile Creme, nichtionis...	12B030613	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	12I26-M05	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	12J04-M06	2
Großhandel	Hydrophile Creme, nichtionis...	12I26-M06	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	131451	1
Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	132331	2
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	133121	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13B06-M08	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13A30-M01	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D05-M07	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D05-M08	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D05M08	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D18-M06	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D05-M09	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D05-M12	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D18-M09	2
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	13D18-M10	3
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	13k15-m09	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	16B290713	1
Anzag/AMH/16.05.2012	Hydrophile Creme, nichtionis...	14B020212	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	16A300512	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	18B190612	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	19B100913	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	19B260612	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	24A110413	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	238141113	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	24B180912	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	25B240912	1
Apomix Anzag	Hydrophile Creme, nichtionis...	25A120712	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	271397	2
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	26B151012	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	273128	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	274101	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276595	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276597	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276598	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276599	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276600	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	276725	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277871	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	277872	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277877	3
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277880	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	278025	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	277881	1
Caelo	Hydrophile Creme, nichtionis...	278028	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	278029	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	279656	1
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	27A150513	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	280993	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	280986	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	280989	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	280984	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	282212	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	281774	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	282213	2
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	28B221012	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	283635	1
apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	30A170912	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	33A051211	1
PKH Halle/ Alliance H.	Hydrophile Creme, nichtionis...	33a240713	1
PKH Halle/ Alliance H.	Hydrophile Creme, nichtionis...	33A240713	4
apomix/GEHE/02.07.2013	Hydrophile Creme, nichtionis...	40A261112	1
Apomix / Phönix	Hydrophile Creme, nichtionis...	35A070813	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	54A021213	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	42A191212	1
Fagron	Hydrophile Creme, nichtionis...	412062-3-P	1
Alliance Healthcare/Apo...	Hydrophile Creme, nichtionis...	55A181213	2
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	96914	1
Eigene	Hydrophile Creme, nichtionis...	R12/0313	1
Fagron	Transdermale Basiscreme	12H17-T02-000281	1
Fagron	Transdermale Basiscreme	12F19-U15-273303	1
Fagron	Transdermale Basiscreme	13G17-T03-005497	1
Fagron	Transdermale Basiscreme	14B27-T01-010612	3
Fagron	Transdermale Basiscreme	13G17-T03-010523	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168201	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13271101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13314101	6
Fagron	Basiscreme, hydrophobe DAC	13B04-t17-001037	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283411	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	286325	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	285593	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	289943	1
Bombastus	Basiscreme, hydrophobe DAC	289717	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	291387	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	291655	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	292739	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	292452	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	293358	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmachem/AHD	Basiscreme, hydrophobe DAC	26112	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	262935	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	265335	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	263823	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	266051	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	268354	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269230	1
Fiebig	Anionische Hydrophile Creme ...	269445	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	269441	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271014	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	270943	2
Holdermann	Hydrophile Creme, nichtionis...	1B140113	1
apomix	Anionische Hydrophile Creme ...	5A300113	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	11326601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12245801	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314404	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13167501-3423310192	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13167501-3439311151	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13280201-3452311172	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	267185	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13364001	4
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	270711	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	272513	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	274102	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	276316	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	276409	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	276319	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277292	1
EUro/AHD	Hydrophile Creme, nichtionis...	277577	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	278027	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	278849	1
Bomba/AHD	Anionische Hydrophile Creme ...	280410	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280416	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	288653	1
Bombastus	Hydrophile Creme, nichtionis...	286838	1
Gehe	Hydrophile Creme, nichtionis...	288882	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	290080	1
Apomix	Hydrophile Creme, nichtionis...	30B261112	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	5031508	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	6061501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	4051506	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	9041505	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12081405	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	133312901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346301	7
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346601	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13363301	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13364201	3
Fagron	Anionische Hydrophile Creme ...	14016602	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14017001	2
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	14042401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14042601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14061801	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14042501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14062501	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14062401	2
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	14062701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14070801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14118201	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14138801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14138902	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14138701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14144501	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14144401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	141460201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14185301	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14185401	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14185601	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14186101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14186501	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1418601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14232901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14233001	2
Alliance21.01.15	Anionische Hydrophile Creme ...	14233101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14233401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14233301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14233601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14263901	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14264001	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14264201	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14294601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14285601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14294701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14294801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14295201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14341701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14341601	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14342101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14367001	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	14374801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15001101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15199901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	15267101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	16071506	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2111401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2414E2540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	27041512	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	286502	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	286505	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	283477	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	288575	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	290145	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	30091403	1
eigene Herstellung	Anionische Hydrophile Creme ...	2/270114	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	112212540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	6021405	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	314Q2540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	8111301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	714M2540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	8051301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	6021406	1
eigene Herstellung	Anionische Hydrophile Creme ...	100214-4	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	9101202	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1108053-02	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1109212540	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	11219901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1114U2540	1
noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	11238910	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	113313001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12010601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12084101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12100101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12101101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1218501	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12187801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12188001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12188101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12195301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12204301	2
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	12204701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12217801	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12217901	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12218001	1
Phönix 12.10.2012	Anionische Hydrophile Creme ...	12218201	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12218701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12218801	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12245503	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12245701	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12264401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12264502	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12264701	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12264801	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	12265001	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265101	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12265901	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12313501	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12313401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	12314201	3
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	12314501	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1234301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1234569	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13035902	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13036302	1
Phoenix	Anionische Hydrophile Creme ...	13038201	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13071304	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1310212540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13154101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13154202	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13154401	1
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	13165101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13166001	1
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	13167401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168001	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13167801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13167701	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168301	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168501	6
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13168701	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13169101	3
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	13169201	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13265501	5
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13265602	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13265701	1
Noweda	Anionische Hydrophile Creme ...	13270801	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13271001	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13310001	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13312801	2
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	13312901	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313301	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13313401	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13314001	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13314201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13314302	2
Phoenix	Anionische Hydrophile Creme ...	13314901	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346001	4
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346101	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346201	2
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	13346401	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346501	3
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13346701	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	13363401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1368001	1
Gehe	Anionische Hydrophile Creme ...	14042201	2
Großhandel	Anionische Hydrophile Creme ...	1369201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	1601312540	2
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	19101301	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	20021311	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	24021401	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	21081201	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	22091202	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	20301012-3	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	2413Q02540	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	271008	1
Anzag, 28.11.12	Anionische Hydrophile Creme ...	274696	2
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	273538	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	274698	1
Phönix	Anionische Hydrophile Creme ...	276433	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277298	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	277459	1
Bombastus	Anionische Hydrophile Creme ...	280288	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	3313U-02540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	3321	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	3713A02540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	4513U2540	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	pzn01119720	1
Caelo	Anionische Hydrophile Creme ...	4513E2540	1
Dr. Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	12081508	1
Dr. Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	501470	1
Caelo	Wolff® Basis Creme Halbfett	235200	2
Wolff/Gehe	Wolff® Basis Creme Halbfett	236420	1
Dr. Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	331551	9
Euro OTC	Wolff® Basis Creme Halbfett	332040	11
Wolff GmbH/Sanacorp	Wolff® Basis Creme Halbfett	333620	8
Phoenix/Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	333930	6
Wolff GmbH/Sanacorp	Wolff® Basis Creme Halbfett	339140	1
Dr. Wolff/Noweda	Wolff® Basis Creme Halbfett	430880	6
Gehe	Wolff® Basis Creme Halbfett	431050	2
Caelo	Wolff® Basis Creme Halbfett	431240	3
Dr. August Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	38800	1
Wolff GmbH	Wolff® Basis Creme Halbfett	230870	1
Dr. Wolff/Noweda	Wolff® Basis Creme Halbfett	234791	3
Fagron	Wolff® Basis Creme Halbfett	236320	4
Dr. Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	238490	2
Dr. Wolff	Wolff® Basis Creme Halbfett	238560	6
Dr. Wolff/Gehe	Wolff® Basis Creme Halbfett	238660	2
Dr. August Wolff/Sanaco...	Wolff® Basis Creme Halbfett	337260	1

- 25 958 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 719 Chargen von 297 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrophile Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1420	0	24 891
Typ B	0	911	1	23 698
Typ C	0	2211	122	25 862

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 99,5775 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	99,8904 % (> 99,5614 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4939 %)	94,7707 % (> 94,6421 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30219	30219	0,00	35,50
30462	31440	5,89	30,66
30467	30219	9,50	33,33
30483	31188	9,84	24,04
30631	30837	10,19	39,28
30758	31478	12,10	31,41
30769	30769	0,00	31,32
30837	30837	0,00	40,60

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30895	31054	6,42	26,19
30931	31478	8,02	18,63
31002	30219	8,99	32,49
31008	31008	0,00	24,49
31039	31039	0,00	29,74
31040	31503	6,47	27,52
31042	31008	8,85	21,07
31054	31054	0,00	25,97
31086	30837	15,13	36,82
31188	31188	0,00	25,65
31440	31440	0,00	29,23
31450	31054	8,43	24,45
31477	31188	3,37	26,71
31478	31478	0,00	19,83
31487	30837	19,52	38,78
31500	31500	0,00	28,59
31503	31503	0,00	26,30
31516	31188	13,55	26,70
31537	31537	0,00	26,30
31565	31188	11,02	28,29
31568	30769	4,35	32,22
31591	31188	7,99	26,35
31593	31188	5,18	27,99
31599	31188	2,57	25,06
31600	31039	7,49	28,92
31644	30219	12,80	26,60
31661	31537	8,82	25,38

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydroxyethylsalicylat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30638-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxyethylsalicylat; Hydroxyaethylum salicylicum; Hydroxyethylis salicylas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylsali...	12049001	30638	40	1402192
Caelo	Hydroxyethylsali...	13285709	31339	40	20130918

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylsalicylat	2091302	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxyethylsalicylat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylsalicylat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30638	30638	0,00	263,37
31339	30638	11,44	283,58

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isopropylalkohol 100%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30759-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isopropylalkohol 100%; 2-Propanol 100%; Alcohol isopropylicus 100%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Isopropylalkohol...	12321002	30759	40	20121102
Caelo	Isopropylalkohol...	13249425	31232	40	20130726
Caelo	Isopropylalkohol...	14051031	31386	40	20140214
apomix	Isopropylalkohol...	4103112	31517	40	1505476

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Isopropylalkohol 100%	zu erfassen	40
apomix	Isopropylalkohol 100%	4103112	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 614 Spektren von 138 *Apo-Ident*-Kunden aus 355 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14051022	1
Hedinger , Noweda	Isopropylalkohol 100%	70490B	2
Noweda/Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70507B	16
Noweda/Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70501B	5
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	705258	1
Hedinger/Sanacorp	Isopropylalkohol 100%	70540B	5
Hedinger/Noweda	Isopropylalkohol 100%	70620B	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12031116	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	70541b	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Isopropylalkohol 100%	12321002	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254703	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148004	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	30011401	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321030	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70562B	5
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70564B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70598B	12
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 100%	70607B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70636B	1
Otto Fischar GmbH	Isopropylalkohol 100%	4104072	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	70409B	1
Gehe	Isopropylalkohol 100%	70448B	2
Anzag	Isopropylalkohol 100%	70459B	4
GEHE	Isopropylalkohol 100%	70461B	5
Herbasinica	Isopropylalkohol 100%	70478b	1
Anzag	Isopropylalkohol 100%	70471B	7
Anzag	Isopropylalkohol 100%	70495B	4
Caelo	Isopropylalkohol 100%	70481B	6
Hedinger/ Anzag	Isopropylalkohol 100%	70492B	3
Hedinger/AHD	Isopropylalkohol 100%	705408	1
HEDINGER/N/1.06.13/PZN...	Isopropylalkohol 100%	70527b	1
Hedinger/AHD	Isopropylalkohol 100%	70527B	9
SHELL	Isopropylalkohol 100%	70540b	1
Hedinger/N/PZN:07474942	Isopropylalkohol 100%	70559B	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	4031405	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	4061401	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	5061415	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	6061403	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	705538	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	7051401	1
Hedinger(Gehe)	Isopropylalkohol 100%	70573B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70572B	6
Alliance Healthcare/Hed...	Isopropylalkohol 100%	70578B	4
Hedinger / Apotheke E.B...	Isopropylalkohol 100%	70587B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70584B	5
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70581B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70592B	3
Hedinger/ Jenne	Isopropylalkohol 100%	70595B	1
Sanacorp	Isopropylalkohol 100%	705988	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70593B	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	70598b	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70603B	9
Hedinger/Sanacorp	Isopropylalkohol 100%	70614B	2
Hedinger/ Jenne	Isopropylalkohol 100%	70608B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	7060B	1
Alliance/ Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70610B	2
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70627B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70638B	2
Hedinger/Jenne 31.10.2014	Isopropylalkohol 100%	706388	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70643B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70650B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70659B	3
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70663B	2
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70668B	1
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70675B	1
Phoenix goettin	Isopropylalkohol 100%	70685B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70690B	2
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70693B	1
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70696B	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70701B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70707B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70708B	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	10011502	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	10061507	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	10101403	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	11091401	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12041402	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13121401	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397303	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397312	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12081505	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148006	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397318	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397314	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397316	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397317	1
Euro OTC	Isopropylalkohol 100%	13397324	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397330	5
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	13397331	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397332	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14031501	1
VDL	Isopropylalkohol 100%	14051020	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14051012	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14051018	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	14051027	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14051031	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	140561033	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14134705	1
Bergchemie	Isopropylalkohol 100%	14134711	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14134716	1
Phoenix	Isopropylalkohol 100%	14219204	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219209	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219211	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219213	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219215	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219214	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219218	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14219222	1
noweda	Isopropylalkohol 100%	14278905	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14278909	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14278914	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	14369307	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	15057507	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	15057505	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	15111401	1
Hedinger/GEHE	Isopropylalkohol 100%	1514Q1079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	19051405	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	19051503	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	21111402	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	25021501	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	27091401	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	27031502	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	29011505	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	29071401	1
sophien-arzneimittel	Isopropylalkohol 100%	310190514069	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	30041508	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	31081501	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	406211079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	4091201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylalkohol 100%	2011403	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	5031303	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	402211079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	6071201	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	1071301	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	6061320	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	50700B	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	6081204	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	6081303	1
Gehe	Isopropylalkohol 100%	70382B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70219B	1
Kehr	Isopropylalkohol 100%	70416B	2
Gehe	Isopropylalkohol 100%	70409B	1
Hedinger/Anzag 27.02.2012	Isopropylalkohol 100%	70417B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70422B	1
Kehr	Isopropylalkohol 100%	70439B	3
Hedinger/ Gehe	Isopropylalkohol 100%	70444B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70447B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70457B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70463B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70463B	1
Hedinger/Noweda	Isopropylalkohol 100%	70465B	2
Fiebig 09.11.12 EK28,33	Isopropylalkohol 100%	70475B	1
Hedinger/Anzag	Isopropylalkohol 100%	70475B	7
Klenk	Isopropylalkohol 100%	70475b	1
Noweda/Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70476B	4
Hedinger/VDL	Isopropylalkohol 100%	70478B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70478B	10
Hedinger /Sana	Isopropylalkohol 100%	70488B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70498B	4
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70497B	1
Anzag 08.02.2013	Isopropylalkohol 100%	70500B	1
Caesar &Loretz GmbH	Isopropylalkohol 100%	70503B	2
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70505B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70511B	3
Hedinger/ Noweda	Isopropylalkohol 100%	70517B	1
Hedinger, Heiligenwiese...	Isopropylalkohol 100%	70519B	6
Hedinger/Noweda	Isopropylalkohol 100%	70520B	2
Hedinger/Jenne	Isopropylalkohol 100%	70525B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70530B	5
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70532B	4
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70536B	4
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70536B	1
Hedinger / Apotheke E.B...	Isopropylalkohol 100%	70541B	13
Fagron	Isopropylalkohol 100%	70541	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70545B	6
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70545b	1
Hedinger/Noweda	Isopropylalkohol 100%	7054907	1
Hedinger/Gehe	Isopropylalkohol 100%	70553B	9
Hedinger/Sanacorp	Isopropylalkohol 100%	70553BH	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	705540B	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70555B	5
Hedinger , Stuttgart	Isopropylalkohol 100%	70565B	2
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70572B	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70574B	4
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	70577B	2
Anzag	Isopropylalkohol 100%	7059B	1
Hedinger / Sanacorp	Isopropylalkohol 100%	707446B	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	713Q-01079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	750520B	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylalkohol 100%	10051302	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	9101314	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	108073	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	10121304	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	11371204	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	11311602	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	11371212	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	11371214	1
Gehe	Isopropylalkohol 100%	12031105	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	11371222	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	11371217	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12031106	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12031129	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	1207211079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12112209	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	12112213	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12091305	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	12112218	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12112224	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12179307	3
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	12179309	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12179310	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	12179322	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12179317	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12179321	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12179326	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254702	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12179328	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254708	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254709	2
Noweda	Isopropylalkohol 100%	12254715	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254706	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254714	1
Gehe	Isopropylalkohol 100%	12254718	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254722	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254719	2
Noweda	Isopropylalkohol 100%	12254724	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12254728	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321008	1
Phönix 11.12.12	Isopropylalkohol 100%	12321005	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321020	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321012	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321004	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321016	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321015	1
Noweda	Isopropylalkohol 100%	12321023	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321022	1
Phönix/ henry lamotte	Isopropylalkohol 100%	12321024	1
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	12321026	1
Anzag	Isopropylalkohol 100%	12321028	1
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	12321029	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321032	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12321031	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379502	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379501	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379508	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379515	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379513	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379517	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379518	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379522	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379521	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379520	1
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	12379525	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379526	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	12379527	1
Phönix 15.07.2013	Isopropylalkohol 100%	12379528	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13021409	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050907	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050904	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050901	1
Erika apotheke	Isopropylalkohol 100%	13050911	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050916	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050914	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050913	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050920	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050917	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050922	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050925	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050929	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13050928	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148001	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13071304	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148005	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148012	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148010	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148015	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148019	2
Sanacorp	Isopropylalkohol 100%	1324919	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148028	1
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	13148027	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13148016	1
Gehe	Isopropylalkohol 100%	13249403	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	1324931	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249404	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249405	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249406	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249407	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249412	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249413	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249415	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249414	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249416	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249420	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249429	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249427	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249423	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249424	1
Phönix	Isopropylalkohol 100%	13249432	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249434	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249430	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249435	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336911	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336930	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336912	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13249437	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336922	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336933	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336934	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336924	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Großhandel	Isopropylalkohol 100%	13336935	2
cealo	Isopropylalkohol 100%	13336936	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336941	2
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336938	3
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336942	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336943	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397304	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397305	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13336944	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397311	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	13397327	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	1512211079	1
Phonix	Isopropylalkohol 100%	14134715	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	16011406	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	1601311079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	18041306	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	20060912-4	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	2x070461B	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	20081204	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	21021311	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	22011302	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	2201201301	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	22091203	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	22111204	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	22121201	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	2310211079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	24071201	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	28021316	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	25061201	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	28081302	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	29051202	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	29101304	1
Kost/ - /16.09.13	Isopropylalkohol 100%	310120913059	3
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	3013E1079	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	30111303	1
Gehe 12.04.2013	Isopropylalkohol 100%	4912Q-07001	1
Kost/kost/sophien	Isopropylalkohol 100%	310261113062	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	31101204	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	543892	1
spinnenrad	Isopropylalkohol 100%	611410093	1
hedinger/anzag	Isopropylalkohol 100%	705838	1
Hedinger	Isopropylalkohol 100%	7474942	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	7411	1
Caelo	Isopropylalkohol 100%	7776	1

- 27677 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 434 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit

Isopropylalkohol 100% geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	565	49	27 677

Die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 100%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	92,0195 % (> 91,5309 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30759	31517	5,86	266,67
31232	31517	1,37	257,46
31386	31517	2,25	261,54
31517	31517	0,00	255,77

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isopropylalkohol 70%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30848-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isopropylalkohol 70%; 2-Propanol 70%; Alcohol isopropylicus 70%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hofmann's	Isopropylalkohol...	301012	30848	40	nicht verfügbar
Caelo	Isopropylalkohol...	14076503	31388	40	1412279
Caelo	Isopropylalkohol...	14331004	31622	40	20141104

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Isopropylalkohol 70%	zu erfassen	40
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14331004	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 341 Spektren von 65 *Apo-Ident*-Kunden aus 277 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger/Anzag	Isopropylalkohol 70%	303008	1
Winthrop	Isopropylalkohol 70%	2600750T	1
Labor	Isopropylalkohol 70%	7939	1
Fischar	Isopropylalkohol 70%	4114082	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	140612014	1
GEHE	Isopropylalkohol 70%	221160/3	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	RH141030-0003	1
Gehe	Isopropylalkohol 70%	11370004	3
GEHE	Isopropylalkohol 70%	12037601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12136303	6
Eigenherstellung	Isopropylalkohol 70%	1513A-01080	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	21012013	1
GEHE	Isopropylalkohol 70%	603117000	1
Brugger	Isopropylalkohol 70%	21112013	1
Eigenherstellung	Isopropylalkohol 70%	3313Q-01080	1
Eigenproduktion	Isopropylalkohol 70%	2413E-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	2041501	1
Hirsch Apotheke	Isopropylalkohol 70%	415M-0108	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	5061501	1
Gehe	Isopropylalkohol 70%	53264	1
gehe	Isopropylalkohol 70%	53270	1
Alliance Health 17.03.2...	Isopropylalkohol 70%	53279	2
Hedinger/GEHE	Isopropylalkohol 70%	53266	2
GEHE am 17.06.2014	Isopropylalkohol 70%	53286	1
Phoenix 17.03.2014	Isopropylalkohol 70%	53280	1
Gehe	Isopropylalkohol 70%	53296	2
Gehe	Isopropylalkohol 70%	53290	2
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53303	3
GEHE am 16.08.2014	Isopropylalkohol 70%	53297	1
Gehe/Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53310	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	6081405	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	6061401	1
Herstellung in Apotheke	Isopropylalkohol 70%	70587B	1
HirschApotheke	Isopropylalkohol 70%	10151-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	11031406	1
Rondell	Isopropylalkohol 70%	1014M-07123	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	11051501	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12031514	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13363107	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13319404	3
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14026401	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14026403	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14041501	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14074205	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14076501	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14076602	4
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14076603	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14101402	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14114601	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14146701	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14146703	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14146801	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14146802	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14146803	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14229101	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14330803	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14330902	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14330901	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14331003	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	15014102	3
Caelo	Isopropylalkohol 70%	15076401	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	15076602	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	16052014-100	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	18081511	1
Hirsch Apotheke	Isopropylalkohol 70%	1615I-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	18061508	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	18081510	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	16121402	1
Kastner	Isopropylalkohol 70%	1714I-01080	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
HirschApotheke	Isopropylalkohol 70%	1815E-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	16071503	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	18031503	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	19111402	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	20011503	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	20021506	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	21114103	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	23061502	1
HirschApotheke	Isopropylalkohol 70%	2315I-01080	1
Isopropylalkohol GMP/Gehe	Isopropylalkohol 70%	2314M-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	25081401	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	25091402	1
Winthrop	Isopropylalkohol 70%	2600846T	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	26071401	1
M.Kastner	Isopropylalkohol 70%	2914M-01080	1
M.Kastner	Isopropylalkohol 70%	3314I-01080	1
Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3366	1
Labor	Isopropylalkohol 70%	3866	1
Kastner (eigen)	Isopropylalkohol 70%	3914A-01080	1
HirschApotheke	Isopropylalkohol 70%	4514I-01080	1
Hirsch Apotheke	Isopropylalkohol 70%	4714I-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	3091302	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	2081202	1
Neugereut Apotheke	Isopropylalkohol 70%	214Q-01080	1
Defektur_JP_07012013	Isopropylalkohol 70%	213A-07015	1
ASS	Isopropylalkohol 70%	314A01080	1
Rondell	Isopropylalkohol 70%	414Q-07123	1
Noweda	Isopropylalkohol 70%	5072012	1
Defektur_JP_28012013	Isopropylalkohol 70%	513A-07015	1
Gehe	Isopropylalkohol 70%	53202	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53226	1
hedinger	Isopropylalkohol 70%	53236	1
Gehe	Isopropylalkohol 70%	53215	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53228	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53240	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53241	4
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53245	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53242	1
Phönix	Isopropylalkohol 70%	53252	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53250	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53259	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53253	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53255	1
Hedinger/Geilenkirchen	Isopropylalkohol 70%	53262	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53265	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53267	1
Gehe	Isopropylalkohol 70%	53268	1
Hedinger	Isopropylalkohol 70%	53274	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	6041407	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	7021307	1
Hedinger/Hohe-Wart-Apot...	Isopropylalkohol 70%	7082013/1	1
Apoth.E.Bartel	Isopropylalkohol 70%	70545B/2	1
Hirsch	Isopropylalkohol 70%	714E-01080	1
Neugereut Apotheke	Isopropylalkohol 70%	713M-01080	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	80114Iso70	1
Defektur_JP_25022013	Isopropylalkohol 70%	913A-07015	1
Doppeleiche Apotheke	Isopropylalkohol 70%	913A-01080	1
Kastner	Isopropylalkohol 70%	914I-01080	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	100513Iso70	1
Apolda	Isopropylalkohol 70%	120214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hustadt Apotheke	Isopropylalkohol 70%	120905	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	121003	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12101301	1
Klenk	Isopropylalkohol 70%	1214M-1080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12136201	1
Hustadt Apotheke	Isopropylalkohol 70%	121130	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12202801	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12121306	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12278601	4
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12278702	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12278704	2
Gehe/Phönix	Isopropylalkohol 70%	12338001	3
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12338104	3
Caelo	Isopropylalkohol 70%	12338101	1
Fagron	Isopropylalkohol 70%	1234	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	130009003	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	130009002	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13008902	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13008903	2
Fagron	Isopropylalkohol 70%	13009002	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13009003	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	130205	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	130206004	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13031304	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	130327003	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	130321004	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	130611/6	1
Defektur_EW_04062013	Isopropylalkohol 70%	130604002	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	130703007	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	130725001	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	130425004	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	130805002	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	130813006	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	130912001	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13092201	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13092203	3
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	131108001	1
Phönix 12.06.2013	Isopropylalkohol 70%	13092304	1
STERN	Isopropylalkohol 70%	131202002	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13155401	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	131216005	1
Stern-Rezeptur	Isopropylalkohol 70%	131015001	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	130927002	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13155403	3
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13155503	5
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13217501	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13217602	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13217603	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13319405	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13319502	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13363001	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	140116004	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13363003	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	140210001	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	13363101	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14101303	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14026303	2
Caelo	Isopropylalkohol 70%	14121206	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	15111304	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	180413Iso70	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wensauer Apotheke	Isopropylalkohol 70%	181013iso70%	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	18061306	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	18101301	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	151113Iso70	1
hergestellt am 11.04.13	Isopropylalkohol 70%	191012/925	1
Hirsch	Isopropylalkohol 70%	1913E-01080	1
Eigenherstellung	Isopropylalkohol 70%	1823	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	200313Iso70	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	20021414	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	20021415	1
Herstellung in Apotheke	Isopropylalkohol 70%	20120911	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	20091302	1
DEFEKTUR	Isopropylalkohol 70%	2013/08/14-1	1
Herstellung in Apotheke	Isopropylalkohol 70%	20130102	1
Herstellung in Apotheke	Isopropylalkohol 70%	20130613	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	20130912	1
Stern-Defektur	Isopropylalkohol 70%	20131022	1
DEFEKTUR	Isopropylalkohol 70%	2013-09-16	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	210613Iso70	1
Herstellung in Apotheke	Isopropylalkohol 70%	22042013	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	221111205	1
geiger	Isopropylalkohol 70%	2213E-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	22051302	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	22021303	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	24011405	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	24081207	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	2512A-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	24101203	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	23041305	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	24081303	1
Winthrop	Isopropylalkohol 70%	2600670T	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	250713Iso70	1
Winthrop	Isopropylalkohol 70%	2600681T	1
Winthrop	Isopropylalkohol 70%	2600685T	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	2600714T	1
Eigenbedarf (Hergestel...	Isopropylalkohol 70%	260613	1
GUMO/04.04.2013	Isopropylalkohol 70%	2600726T	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	280513Iso70	1
Rondell Apotheke	Isopropylalkohol 70%	2613Q-01080	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	2812M-01080	1
Bombastus	Isopropylalkohol 70%	2813Q-01080	1
Doppeleiche Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3013A-01080	1
eigene Herstellung	Isopropylalkohol 70%	3013M-01080	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	290813Iso70	1
Hedinger/Anzag	Isopropylalkohol 70%	303006	1
Hedinger/Anzag	Isopropylalkohol 70%	303007	2
Rondell Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3113M-07123	1
Germania Apo	Isopropylalkohol 70%	315032	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3212I-01080	1
Doppeleiche Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3413M-01080	1
rondell-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3413M-07123	1
Neugereut Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3531Q-01080	1
Igel Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3813E-01080	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	3812E-01080	1
Apotheke am Holzweg	Isopropylalkohol 70%	3912Y-01080	1
Euro OTC	Isopropylalkohol 70%	4012Q-01080	1
Hirsch	Isopropylalkohol 70%	4213E-01080	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	4612I-01080	1
Gutenberg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	4212A-01080	1
Doppeleiche Apotheke	Isopropylalkohol 70%	4012M-01080	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hirsch	Isopropylalkohol 70%	4413I-01080	1
Eigen	Isopropylalkohol 70%	4413A-01080	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	4813E-01080	1
Doppeleiche Apotheke	Isopropylalkohol 70%	4912M-01080	1
Sieg-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	661302027	1
Defektur	Isopropylalkohol 70%	5013A	1
Neugereut Apotheke	Isopropylalkohol 70%	4913M-01080	1
Hirsch	Isopropylalkohol 70%	5013Q-01080	1
Labor	Isopropylalkohol 70%	7148	1
Apotheke	Isopropylalkohol 70%	6710	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	7581	1
Labor	Isopropylalkohol 70%	7988	1
Apotheke	Isopropylalkohol 70%	8375	1
Caelo	Isopropylalkohol 70%	8561	1
Apotheke	Isopropylalkohol 70%	8441	1
Labor	Isopropylalkohol 70%	8821	1
Labor	Isopropylalkohol 70%	8885	1
Apotheke	Isopropylalkohol 70%	9385	1
Apotheke	Isopropylalkohol 70%	9993	1
Martinus-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	A-150314-1D	1
Martinus-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	A-131213-1D	1
Martinus-Apotheke	Isopropylalkohol 70%	A-171013-1D	1
Hirsch	Isopropylalkohol 70%	Die16041301	1

- 27 950 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 513 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isopropylalkohol 70%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	314	27	27 950

Die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylalkohol 70%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4877 %)	92,0821 % (> 91,2023 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30848	31388	9,49	65,06
31388	31388	0,00	71,85
31622	31388	15,67	62,65

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isopropylmyristat
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30977-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isopropylmyristat; Isopropylis myristas; Propylum myristinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Isopropylmyristat	12171522	30977	40	1408077
Caelo	Isopropylmyristat	13144311	31363	40	1412539
Euro OTC	Isopropylmyristat	1303034-03	31530	40	20130502

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 27 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylmyristat	10119404	7
Euro OTC	Isopropylmyristat	1303034-03	20

- 25 263 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 73 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Isopropylmyristat	120100801	2
Euro OTC	Isopropylmyristat	1303034-02	16
Euro OTC	Isopropylmyristat	1303034	1
Euro OTC	Isopropylmyristat	1303034-03	2
Caelo	Isopropylmyristat	13144308	1
Caelo	Isopropylmyristat	30051502	1
Caelo	Isopropylmyristat	14155914	1
EuRho/Phönix	Isopropylmyristat	1407015-03	1
Euro OTC	Isopropylmyristat	1106026-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isopropylmyristat	11178408	1
Noweda	Isopropylmyristat	1201008_01	1
Noweda	Isopropylmyristat	1201008-01	10
Noweda	Isopropylmyristat	1212031-01	8
EuRho	Isopropylmyristat	12100801	1
Anzag 1.03.13 ek:3,45EUR	Isopropylmyristat	121203101	2
Noweda	Isopropylmyristat	12171511	1
Caelo	Isopropylmyristat	12171522	2
Caelo	Isopropylmyristat	12171518	1
Caelo	Isopropylmyristat	12248601	1
Euro OTC	Isopropylmyristat	130133402	1
Caelo	Isopropylmyristat	13019902	5
Caelo	Isopropylmyristat	13019910	3
AHD	Isopropylmyristat	1301992	1
Euro OTC	Isopropylmyristat	1303034-01	4
Phönix, 18.07.2013	Isopropylmyristat	130303401	1
Euro/Noweda	Isopropylmyristat	968099	1

- 28 218 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 760 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isopropylmyristat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	27	0	25 263
Typ C	0	72	1	28 218

Die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylmyristat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 77,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	98,6301 % (> 94,5205 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30977	30977	0,00	29,46
31363	31363	0,00	27,54
31530	31363	5,80	31,42

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Isopropylpalmitat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30868-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Isopropylpalmitat; Isopropylis palmitas; Propylum palmitinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Isopropylpalmitat	12229109	30868	40	20120807
Bombastus	Isopropylpalmitat	284060	31268	40	20131119
Caelo	Isopropylpalmitat	14034806	31364	40	AR-15-FG-000372-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 82 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Isopropylpalmitat	269359	3
Bombastus	Isopropylpalmitat	266038	3
Caelo	Isopropylpalmitat	11207309	2
Caelo	Isopropylpalmitat	14034801	1
Caelo	Isopropylpalmitat	14034807	2
Caelo	Isopropylpalmitat	16021504	1
Caelo	Isopropylpalmitat	14034806	1
Caelo	Isopropylpalmitat	2081401	1
Caelo	Isopropylpalmitat	16071504	1
Caelo	Isopropylpalmitat	281766	6
Bombastus	Isopropylpalmitat	284060	5
Brückenapotheke	Isopropylpalmitat	285604	2
Bombastus	Isopropylpalmitat	290363	2
Bombastus	Isopropylpalmitat	288083	2
Caelo	Isopropylpalmitat	293140	1
Bombastus	Isopropylpalmitat	262190	1
Bombastus	Isopropylpalmitat	4613Q-02899	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Isopropylpalmitat	271265	3
Bombastus	Isopropylpalmitat	272307	3
Caelo	Isopropylpalmitat	273823	2
Caelo	Isopropylpalmitat	4061201	1
Fagron	Isopropylpalmitat	9G14-M08	1
Caelo	Isopropylpalmitat	11207301	2
Caelo	Isopropylpalmitat	12014106	2
Gehe	Isopropylpalmitat	12229112	1
Caelo	Isopropylpalmitat	12229109	2
Caelo	Isopropylpalmitat	13134905	2
Caelo	Isopropylpalmitat	13134903	3
Caelo	Isopropylpalmitat	13134906	1
Caelo	Isopropylpalmitat	15071303	1
Caelo	Isopropylpalmitat	20210212-1	1
Caelo	Isopropylpalmitat	17091205	1
Caelo	Isopropylpalmitat	25031302	1
Caelo	Isopropylpalmitat	26021402	1
Bombastus	Isopropylpalmitat	26041301	1
Bombastus	Isopropylpalmitat	275014	5
Bombastus	Isopropylpalmitat	276178	2
Bombastus	Isopropylpalmitat	277740	2
Bombastus	Isopropylpalmitat	279468	2
Anzag	Isopropylpalmitat	277740Bombastus	1
Bombastus	Isopropylpalmitat	281057	3
Caelo	Isopropylpalmitat	28111309	1
Bombastus	Isopropylpalmitat	60092401	1

- 28 209 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 742 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isopropylpalmitat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	79	3	28 209

Die Substanz/Substanzgruppe *Isopropylpalmitat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	96,3415 % (> 92,6829 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30868	31364	6,56	26,54
31268	31364	3,68	25,26
31364	31364	0,00	27,59

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliseife**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30987-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliseife; Sapo kalinus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliseife	13008101	30987	40	1402565
Caelo	Kaliseife	13322201	31125	40	20131018
Caelo	Kaliseife	14143401	31480	40	20140520
Caelo	Kaliseife	14240801	31561	40	20140815
Caelo	Kaliseife	14289101	31650	40	20141017

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliseife	11136402	40
Caelo	Kaliseife	14240801	20
Caelo	Kaliseife	14289101	20

- 25 210 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliseife	11276401	1
Caelo	Kaliseife	13161401	2
Caelo	Kaliseife	12060701	1
Caelo	Kaliseife	14032801	1
Caelo	Kaliseife	13322201	1
Caelo	Kaliseife	12060401	1
Caelo	Kaliseife	14033001	1
Caelo	Kaliseife	14241001	1
Caelo	Kaliseife	14241101	1
Caelo	Kaliseife	14289101	1

- 28 280 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 775 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliseife* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	40	40	25 210
Typ C	0	10	1	28 280

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliseife* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4904 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30987	30987	0,00	78,05
31125	30987	31,00	77,76
31480	30987	11,31	78,42
31561	30987	13,02	86,58
31650	30987	17,53	89,02

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalmusöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31159-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kalmusöl; Oleum calami rectific.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kalmusöl	12356706	31159	40	1404623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 271 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kalmusöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	26 271
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Kalmusöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9635 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31159	31159	0,00	47,74

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30738-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol; Oleum chamomillae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kamillenöl, reic...	11221206	30738	39	20110810
Caelo	Kamillenöl, reic...	13195103	31239	40	1504133
Caelo	Kamillenöl, reic...	13334702	31427	40	20131009
Caelo	Kamillenöl, reic...	13334702	31428	40	20131009

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 159 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 152 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 50 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenöl, reich an (-)-alp...	13195101	10
Caelo	Kamillenöl, reich an (-)-alp...	13334702	20
Caelo	Kamillenöl, reich an (-)-alp...	13334702	20

- 25 240 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenöl, reich an (-)-alp...	18091401	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	159	0	26 152
Typ B	0	50	0	25 240
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2264 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30738	31239	13,91	29,26
31239	31239	0,00	31,64
31427	31239	8,28	31,13
31428	31239	8,13	31,06

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kiefernadelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31183-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kiefernadelöl; Oleum pini silvestris

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Kiefernadelöl	13E24-N05	31183	40	1403166
Caelo	Kiefernadelöl	13334502	31202	40	1403168
Caelo	Kiefernadelöl	13334501	31405	40	20131009

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kiefernadelöl	10084705	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kiefernadelöl	13334501	2
Caelo	Kiefernadelöl	11024602	1
Caelo	Kiefernadelöl	26091404	1
Caelo	Kiefernadelöl	11161605	2
Caelo	Kiefernadelöl	11024603	1
Caelo	Kiefernadelöl	12080504	3
Caelo	Kiefernadelöl	12246907	2
Caelo	Kiefernadelöl	122466904	1
Caelo	Kiefernadelöl	12246905	1
Fagron	Kiefernadelöl	13E24-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kiefernadelöl	30600-18490	1
Taoasis/Phönix	Kiefernadelöl	32372-110382	1
Taoasis	Kiefernadelöl	33717-112501	1
Fagron	Kiefernadelöl	12L03-N05	1

- 28 272 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 771 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kiefernadelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	30	10	25 250
Typ C	0	17	2	28 272

Die Substanz/Substanzgruppe *Kiefernadelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	75,0000 % (> 67,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31183	31183	0,00	31,32
31202	31202	0,00	30,04
31405	31202	2,48	29,01

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Korianderöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31192-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Korianderöl; Oleum coriandri

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Korianderöl	12228509	31192	40	1407274
Caelo	Korianderöl	13288109	31407	40	20130903

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 81 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Korianderöl	09127012	41
Caelo	Korianderöl	10293303	40

- 25 209 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Korianderöl	12061413	1
Caelo	Korianderöl	12228503	1
Caelo	Korianderöl	10293307	2
Caelo	Korianderöl	2081306	1
Caelo	Korianderöl	11324002	1
Caelo	Korianderöl	7021303	1
Caelo	Korianderöl	11324003	1
Caelo	Korianderöl	11324004	1
Noweda	Korianderöl	11324005	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Korianderöl	12228501	1
AHD, 19.07.2013	Korianderöl	12228507	1
AHD, 26.09.2013	Korianderöl	12228509	2
AHD, 05.11.2013	Korianderöl	12228510	1
Caelo	Korianderöl	14011403	1
Kaders	Korianderöl	131528	1
Caelo	Korianderöl	18061201	1
Caelo	Korianderöl	31081203	1
Taoasis	Korianderöl	32040-108625	1
Taoasis	Korianderöl	31920-1111173	1
Taoasis	Korianderöl	33485-112618	1

- 28 265 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 765 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Korianderöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	80	1	25 209
Typ C	0	24	2	28 265

Die Substanz/Substanzgruppe *Korianderöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	98,7654 % (> 95,0617 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	92,3077 % (> 80,7692 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31192	31192	0,00	50,13
31407	31192	11,56	57,86

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Krauseminzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30668-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Krauseminzöl; Menthae crispae aetheroleum; Oleum menthae crispae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Krauseminzöl	11346805	30668	40	20111206
Caelo	Krauseminzöl	13363904	31303	40	1407357
Caelo	Krauseminzöl	13363904	31419	40	20131118

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Krauseminzöl	13363904	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Krauseminzöl	11346805	1
Caelo	Krauseminzöl	12206913	1
Caelo	Krauseminzöl	12206910	1
Caelo	Krauseminzöl	13093402	2

- 28 286 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 781 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Krauseminzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	5	0	28 286

Die Substanz/Substanzgruppe *Krauseminzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4915 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30668	31303	11,43	41,55
31303	31303	0,00	45,67
31419	31303	6,56	46,10

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30585-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl; Cold Cream; Kühlcreme DAB; Kühlcreme DAB 6 (stabilisiert, enthält Rosenöl); Kühlsalbe DAB; Kühlsalbe DAB 6 (stabilisiert, enthält Rosenöl); Unguentum leniens; Unguentum leniens DAB 6

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Kühlcreme DAB 6 ...	12003001	30585	40	20130124
Caelo	Kühlcreme DAB	12364802	30889	120	20121217

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Kühlcreme DAB	275667	30890	80	20121221
Henry Lamotte	Kühlcreme DAB	5321500	30921	80	20120627
Caelo	Kühlcreme DAB	13051601	31052	40	20130221
Caelo	Kühlcreme DAB	13315101	31224	80	20130925
Caelo	Kühlcreme DAB 6 ...	13317001	31249	40	1405180
Caelo	Kühlcreme DAB 6 ...	14085901	31457	40	20140326
Caelo	Kühlcreme DAB	14118002	31471	40	AR-14-FG-012400-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kühlcreme* / *Kühlcreme mit Rosenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 25 751 Spektren aus insgesamt 606 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 132 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kühlcreme* / *Kühlcreme mit Rosenöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kühlcreme DAB	11107002	42
Caelo	Kühlcreme DAB	12001901	30
Caelo	Kühlcreme DAB	12364802	10
Bombastus	Kühlcreme DAB	275667	10
Caelo	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	12306001	40

- 25 158 Spektren aus insgesamt 669 Chargen von 382 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1138 Spektren von 155 *Apo-Ident*-Kunden aus 451 Chargen der Substanz/Substanzgruppe
Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kühlcreme DAB	12011402	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12312102	4
Caelo	Kühlcreme DAB	12364601	10
Caelo	Kühlcreme DAB	13059901	7
Phönix	Kühlcreme DAB	13121001	11
Noweda	Kühlcreme DAB	13121002	4
Caelo	Kühlcreme DAB	13191501	6
Caelo	Kühlcreme DAB	13175101	13
Caelo	Kühlcreme DAB	13175201	6
Phönix	Kühlcreme DAB	13121701	10
Caelo	Kühlcreme DAB	13191701	7
Caelo	Kühlcreme DAB	13191901	6
Phönix	Kühlcreme DAB	13191801	8
Caelo	Kühlcreme DAB	13192101	7
Caelo	Kühlcreme DAB	13226501	10
Caelo	Kühlcreme DAB	13226801	12
gehe 7.12.13	Kühlcreme DAB	13226701	6
Phönix	Kühlcreme DAB	13227401	9
Caelo	Kühlcreme DAB	13402201	10
Caelo	Kühlcreme DAB	14000401	2
Phönix	Kühlcreme DAB	14055401	3
Großhandel	Kühlcreme DAB	14055501	1
Noweda	Kühlcreme DAB	14085901	5
Caelo	Kühlcreme DAB	14000301	9
Caelo	Kühlcreme DAB	14086301	8
Caelo	Kühlcreme DAB	14278201	2
Ginkgo-Apotheke	Kühlcreme DAB	278439	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14145901	10
Caelo	Kühlcreme DAB	275666	2
Caelo	Kühlcreme DAB	279753	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14184801	3
Bombastus	Kühlcreme DAB	265549	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	265548	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	265554	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	266717	1
Gehe	Kühlcreme DAB	266839	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	268194	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	266941	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	268073	2
Phönix	Kühlcreme DAB	268978	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	268981	1
Gehe	Kühlcreme DAB	269093	2
Gehe	Kühlcreme DAB	269098	3
Gehe	Kühlcreme DAB	271535	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	270309	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	271632	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	270381	1
Caelo	Kühlcreme DAB	1071407	1
Caelo	Kühlcreme DAB	2091404	1
Caelo	Kühlcreme DAB	4051503	2
Caelo	Kühlcreme DAB	4061203	1
Caelo	Kühlcreme DAB	4061405	1
Caelo	Kühlcreme DAB	5031509	1
Caelo	Kühlcreme DAB	8121403	1
Caelo	Kühlcreme DAB	7071203	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11268501	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11321402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kühlcreme DAB	11368201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11368101	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Kühlcreme DAB	11299001	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11322901	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11323101	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12001901	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12002101	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12002501	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12002401	1
Fiebig ek: 9.07EUR	Kühlcreme DAB	1204001	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12045901	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kühlcreme DAB	12046001	1
Kehr	Kühlcreme DAB	12046101	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kühlcreme DAB	12046201	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12051401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12046401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12089701	1
Caelo	Kühlcreme DAB	120601202	1
DAB 2008	Kühlcreme DAB	12089601	6
Anzag 31.10.12 ek:9.12EUR	Kühlcreme DAB	12187301	7
Anzag 27.12.12 ek:9,09	Kühlcreme DAB	12312301	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12089901	1
Anzag 07.05.13 ek: 9,38EUR	Kühlcreme DAB	13059701	8
Caelo	Kühlcreme DAB	13175301	18
Anzag 05.02.13 ek: 9,38EUR	Kühlcreme DAB	12312801	6
Kehr	Kühlcreme DAB	12089801	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13226601	16
Caelo	Kühlcreme DAB	1315601	1
Sanacorp	Kühlcreme DAB	13227001	6
Caelo	Kühlcreme DAB	13315101	15
Caelo	Kühlcreme DAB	13315601	5
Caelo	Kühlcreme DAB	13401801	11
Caelo	Kühlcreme DAB	13401901	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13402101	5
Caelo	Kühlcreme DAB	14000201	5
Caelo	Kühlcreme DAB	14000501	4
Caelo	Kühlcreme DAB	14028501	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14055301	4
Caelo	Kühlcreme DAB	14055601	8
Caelo	Kühlcreme DAB	14055702	4
GEHE 3.04.2014	Kühlcreme DAB	14055703	3
Bombastus	Kühlcreme DAB	14062101	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14071204	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14085902	4
Caelo	Kühlcreme DAB	14086001	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14086101	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14086201	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14086401	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14086601	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14086801	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14101401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	1412801	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14129401	6
Gehe	Kühlcreme DAB	14129402	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14129501	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14129801	5
Fagron	Kühlcreme DAB	14132001	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14132201	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14132401	7
Caelo	Kühlcreme DAB	14132301	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kühlcreme DAB	14145501	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14145801	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14145701	2
Caelo	Kühlcreme DAB	1418401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14184301	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14184601	4
Caelo	Kühlcreme DAB	14184701	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14184901	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14185001	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14185101	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14268101	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14186601	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14268301	4
Allianz Healthcare 05.1. ...	Kühlcreme DAB	14271101	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14271201	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14271401	5
Caelo	Kühlcreme DAB	14271501	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14278401	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14278502	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14278601	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14288601	4
Caelo	Kühlcreme DAB	14288701	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14328801	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14329301	2
Caelo	Kühlcreme DAB	14329001	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14329501	3
Caelo	Kühlcreme DAB	14329601	2
Caelo	Kühlcreme DAB	15058801	2
Caelo	Kühlcreme DAB	1468201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	15059201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	15066701	2
Caelo	Kühlcreme DAB	19051505	1
Caelo	Kühlcreme DAB	15066801	1
Caelo	Kühlcreme DAB	16071505	1
Caelo	Kühlcreme DAB	23121412	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	2405212541	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	284264	1
Caelo	Kühlcreme DAB	21071401	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	271726	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	283119	1
Caelo	Kühlcreme DAB	27061201	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	284298	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	284299	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	284302	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	284303	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	285498	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	285069	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	285637	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	285644	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	285503	1
Gehe	Kühlcreme DAB	286565	2
Phönix	Kühlcreme DAB	287486	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	287542	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	286650	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	287544	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	288152	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	288159	1
Gehe	Kühlcreme DAB	289187	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	289188	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	290383	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Kühlcreme DAB	290483	1
Gehe	Kühlcreme DAB	290485	1
Caelo	Kühlcreme DAB	29081509	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	291558	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	291620	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	292102	1
Caelo	Kühlcreme DAB	30091402	1
Lamotte Sanacorp	Kühlcreme DAB	5496200	3
Caelo	Kühlcreme DAB	30011505	1
PHOENIX am 06.06.2012	Kühlcreme DAB	5163800	1
Caelo	Kühlcreme DAB	5735600	1
Lamotte Sanacorp	Kühlcreme DAB	5600300	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	269092	1
Phoenix	Kühlcreme DAB	269094	1
Gehe	Kühlcreme DAB	270314	1
Phönix	Kühlcreme DAB	271541	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	271623	2
Caelo	Kühlcreme DAB	271631	1
Caelo	Kühlcreme DAB	272479	1
Anzag 25.10.12	Kühlcreme DAB	272484	1
Anzag, 25.10.2012	Kühlcreme DAB	272486	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	272572	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	272573	2
Caelo	Kühlcreme DAB	273441	3
Bombastus	Kühlcreme DAB	273499	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	273443	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	273503	1
ANZAG	Kühlcreme DAB	273504	1
Gehe	Kühlcreme DAB	274044	4
Noweda	Kühlcreme DAB	274043	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	274080	2
Sanacorp	Kühlcreme DAB	274077	1
Caelo	Kühlcreme DAB	6061303	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	274083	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	513A-02541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	6111202	1
Caelo	Kühlcreme DAB	2081201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	613I-02541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	6111201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	7021301	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	614U2541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	8111201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	8041304	1
Caelo	Kühlcreme DAB	913I-02541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	7091201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	10081209	1
Caelo	Kühlcreme DAB	10081210	1
Caelo	Kühlcreme DAB	10091306	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	1109212541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	1113Q-02541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11269101	1
Caelo/Gehe	Kühlcreme DAB	12052002	2
Caelo	Kühlcreme DAB	120522/1	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12089201	1
Phönix 05.12.12	Kühlcreme DAB	12089301	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12089401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12089402	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12090201	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12090401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12090501	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix, 04.09.2012	Kühlcreme DAB	12090601	3
Caelo	Kühlcreme DAB	1213M-02541	1
Noweda	Kühlcreme DAB	12174301	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kühlcreme DAB	12174401	6
Caelo	Kühlcreme DAB	12174601	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12178801	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12178901	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12178902	4
Caelo	Kühlcreme DAB	12179001	4
Erika apotheke	Kühlcreme DAB	12182701	6
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kühlcreme DAB	12182801	5
Caelo	Kühlcreme DAB	12187201	2
Caesar & Loretz GmbH D-...	Kühlcreme DAB	12253001	4
Caelo	Kühlcreme DAB	12253101	3
Großhandel	Kühlcreme DAB	12253201	4
Caelo	Kühlcreme DAB	12253301	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12291301	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12253401	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12291901	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12290102	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12292102	16
Caelo	Kühlcreme DAB	12292201	8
Henry Lamotte Oils GmbH	Kühlcreme DAB	12292301	9
Caelo	Kühlcreme DAB	12292401	4
Kehr	Kühlcreme DAB	12312002	1
Caelo	Kühlcreme DAB	12312101	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12312201	5
Caelo	Kühlcreme DAB	12312401	10
Caelo	Kühlcreme DAB	12312501	4
Caelo	Kühlcreme DAB	12312601	4
Caelo	Kühlcreme DAB	12312701	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12364701	2
Caelo	Kühlcreme DAB	12364801	3
Caelo	Kühlcreme DAB	12364802	2
Caelo	Kühlcreme DAB	1287201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	1289501	1
Caelo	Kühlcreme DAB	1290301	1
Fagron	Kühlcreme DAB	12G25-T02	2
Noweda	Kühlcreme DAB	12992301	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13004101	5
Caelo	Kühlcreme DAB	13004201	8
Caelo	Kühlcreme DAB	13004301	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13004401	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13004402	4
Caelo	Kühlcreme DAB	13004501	6
Großhandel	Kühlcreme DAB	13004601	4
Gehe	Kühlcreme DAB	13004701	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13026201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13051401	4
Caelo	Kühlcreme DAB	13047201	2
Noweda	Kühlcreme DAB	13051501	10
Caelo	Kühlcreme DAB	13051601	7
Caelo	Kühlcreme DAB	13059501	4
Caelo	Kühlcreme DAB	13051602	2
Caelo	Kühlcreme DAB	13059601	10
Caelo	Kühlcreme DAB	13059902	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13068101	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13120901	13
Lamotte/Phönix	Kühlcreme DAB	1312101	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13121201	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kühlcreme DAB	13121301	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kühlcreme DAB	13121401	12
Caelo	Kühlcreme DAB	13121501	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13121601	2
Caelo	Kühlcreme DAB	1312601	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13174901	2
Caelo	Kühlcreme DAB	13175001	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13191301	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13191401	10
Caelo	Kühlcreme DAB	13191601	5
Caelo	Kühlcreme DAB	13192001	8
Caelo	Kühlcreme DAB	13225701	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13192201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13207201	1
AHD, 08.11.13	Kühlcreme DAB	13225801	2
Caelo	Kühlcreme DAB	13226301	6
Caelo	Kühlcreme DAB	1322601	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13226302	4
Caelo	Kühlcreme DAB	13226602	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13226901	6
Euro OTC	Kühlcreme DAB	13227101	5
Caelo	Kühlcreme DAB	13227201	8
Gehe am 03.02.2014	Kühlcreme DAB	1322701	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13227301	3
Caelo	Kühlcreme DAB	13315102	2
Caelo	Kühlcreme DAB	13315201	5
Caelo	Kühlcreme DAB	13315801	4
Caelo	Kühlcreme DAB	133227401	1
Caelo	Kühlcreme DAB	13327101	1
Sanacorp	Kühlcreme DAB	13402001	4
Fagron	Kühlcreme DAB	13E10-T01-003539	2
Fagron	Kühlcreme DAB	13D19-T01-002941	1
Caelo	Kühlcreme DAB	14000101	1
Caelo	Kühlcreme DAB	16081303	1
Caelo	Kühlcreme DAB	15011304	1
Caelo	Kühlcreme DAB	16101201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	17121301	1
Caelo	Kühlcreme DAB	18121205	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	2112212541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	22061301	1
Caelo	Kühlcreme DAB	22051307	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	22487	1
Caelo	Kühlcreme DAB	22021305	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	2413Q02541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	25021414	1
Caelo	Kühlcreme DAB	25091308	1
Caelo	Kühlcreme DAB	27111201	1
Caelo	Kühlcreme DAB	26071307	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	2713Q2541	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	272571	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	274042	2
Gehe	Kühlcreme DAB	274084	1
Gehe	Kühlcreme DAB	274909	2
Anzag	Kühlcreme DAB	274911	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	275663	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	275664	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	275670	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	276281	1
Gehe	Kühlcreme DAB	276283	3
Noweda	Kühlcreme DAB	276284	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Kühlcreme DAB	276288	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	276418	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	276419	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	276422	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	277363	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	277275	1
Alliance Healthcare	Kühlcreme DAB	277366	1
Alliance Healthcare	Kühlcreme DAB	277368	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	277526	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	277371	1
Fagron	Kühlcreme DAB	277533	2
Alliance Healthcare	Kühlcreme DAB	277534	3
Bombastus	Kühlcreme DAB	278436	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	278440	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	278338	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	278437	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	278441	1
Alliance Healthcare	Kühlcreme DAB	278444	1
Phönix	Kühlcreme DAB	278516	2
Gehe	Kühlcreme DAB	278518	1
Alliance Healthcare	Kühlcreme DAB	278523	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	278525	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	278674	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	279680	3
Gehe	Kühlcreme DAB	279681	3
Bombastus	Kühlcreme DAB	279750	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	279682	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	279751	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281139	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	281033	1
Caelo	Kühlcreme DAB	28021306	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281030	1
Sanacorp	Kühlcreme DAB	281037	1
Gehe	Kühlcreme DAB	281036	1
Caelo	Kühlcreme DAB	28101302	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281140	2
Caelo	Kühlcreme DAB	28121203	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281820	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281912	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281822	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	281919	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	282017	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	282019	2
Gehe	Kühlcreme DAB	282020	1
Gehe	Kühlcreme DAB	282022	1
Gehe	Kühlcreme DAB	283053	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	283057	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	283058	1
Gehe	Kühlcreme DAB	283114	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	283118	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	283116	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	284263	1
Gehe	Kühlcreme DAB	284300	2
Gehe	Kühlcreme DAB	285066	1
Caelo	Kühlcreme DAB	30081302	1
Caelo	Kühlcreme DAB	31011301	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	4013Q2541	1
Caelo	Kühlcreme DAB	5132	1
Caelo	Kühlcreme DAB	4313I-02541	1
Henry Lamotte	Kühlcreme DAB	5321500	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix 17.1.13	Kühlcreme DAB	5316900	1
Henry Lamotte	Kühlcreme DAB	5407300	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	60082802	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	60082801	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	77309	1
Caelo	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	213E-02541	1
Noweda	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	13026301	1
Caelo	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	20130912-3	1
Gehe	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	273502	1
Gehe	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	12003002	1
Caelo	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	1302601	1
Caelo	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	12206101	1
Caelo	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	13092901	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	289265	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	291619	1
Gutenberg-Apotheke	Kühlcreme DAB	84187	1
Anzag	Kühlcreme DAB	272348	1
Caelo	Kühlcreme DAB	11323501	1
Anzag	Kühlcreme DAB	272347	1
Bomba/AHD	Kühlcreme DAB	277269	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	274783	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	277369	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	277367	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	278335	3
Bombastus	Kühlcreme DAB	278341	2
Bombastus	Kühlcreme DAB	278438	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	278442	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	279676	2
Bomba/AHD	Kühlcreme DAB	281031	1
Bombastus	Kühlcreme DAB	284265	1
Anzag	Kühlcreme DAB	5253700	2
Gehe	Kühlcreme DAB 6 (stabilisier...	14184501	1

- 27 153 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 345 Chargen von 305 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kühlcreme* / *Kühlcreme mit Rosenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kühlcreme* / *Kühlcreme mit Rosenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	25 751
Typ B	0	102	30	25 158
Typ C	0	1104	34	27 153

Die Substanz/Substanzgruppe *Kühlcreme* / *Kühlcreme mit Rosenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	77,2727 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	97,0123 % (> 96,7487 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30585	31471	5,84	74,52
30889	31471	16,25	59,44
30890	31249	12,58	86,34
30921	31249	7,41	79,86
31052	31249	9,81	74,69
31224	31249	13,15	70,67
31249	31249	0,00	82,26
31457	31471	10,20	56,59
31471	31471	0,00	70,48

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kümmelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30876-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kümmelöl; Carvi aetheroleum; Oleum carvi

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Kümmelöl	12J22-N03	30876	39	20121025
Caelo	Kümmelöl	12043508	31024	40	Ar-14-FG-012307-01
Caelo	Kümmelöl	14166811	31666	40	20140604

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 119 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 192 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kümmelöl	14166811	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 76 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Kümmelöl	280523	1
Caelo	Kümmelöl	2031504	1
Caelo	Kümmelöl	5091402	1
Caelo	Kümmelöl	6091401	1
Caesar/Noweda	Kümmelöl	712Q-01968	1
Caelo	Kümmelöl	10319108	1
Noweda	Kümmelöl	10319109	1
Caelo	Kümmelöl	10319115	2
Caelo	Kümmelöl	10319117	1
Caelo	Kümmelöl	10319116	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kümmelöl	10319118	5
Caelo	Kümmelöl	10319120	2
Schubert	Kümmelöl	1031E0-801	1
Fagron	Kümmelöl	11/13-N03	2
Fagron	Kümmelöl	11A19-N08	1
Großhandel	Kümmelöl	11L13N03	1
Fagron	Kümmelöl	11L13-N03	2
Caelo	Kümmelöl	12043502	2
Caelo	Kümmelöl	12043503	2
Caelo	Kümmelöl	12043507	3
Caelo	Kümmelöl	12043508	2
Caelo	Kümmelöl	12043511	6
Caelo	Kümmelöl	12043512	1
Caelo	Kümmelöl	12043513	7
Fagron	Kümmelöl	13c08-N03	1
Großhandel	Kümmelöl	13E06-N13	4
Phönix	Kümmelöl	12J22-N03	1
Fagron	Kümmelöl	13C08-N03	1
Fagron	Kümmelöl	13c08-N08	1
Caelo	Kümmelöl	14166803	1
Caelo	Kümmelöl	14166802	1
Caelo	Kümmelöl	17101301	1
Anzag 16.06.2010	Kümmelöl	2410Q-01968	1
Caelo	Kümmelöl	19121207	1
Caelo	Kümmelöl	22051306	1
Bombastus	Kümmelöl	268955	1
Caelo	Kümmelöl	27041503	1
Bombastus	Kümmelöl	276856	4
Bombastus	Kümmelöl	274361	2
Bombastus	Kümmelöl	270424	1
Caelo	Kümmelöl	28091205	1
Bombastus	Kümmelöl	284758	1
Bombastus	Kümmelöl	289019	1
Fagron	Kümmelöl	628194	1

- 28 215 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 740 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kümmelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	119	0	26 192
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	73	3	28 215

Die Substanz/Substanzgruppe *Kümmelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,9580 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	96,0526 % (> 92,1053 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30876	31024	6,45	32,09
31024	31024	0,00	35,40
31666	31024	11,68	34,04

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Künstliches Zimtöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30605-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Künstliches Zimtöl; Oleum cinnamomi artificiale

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Künstliches Zimtöl	11275903	30605	40	1402333
Caelo	Künstliches Zimtöl	14377301	31617	40	20150107

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Künstliches Zimtöl	14377301	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Künstliches Zimtöl	2031501	1
Caelo	Künstliches Zimtöl	11275903	1
Caelo	Künstliches Zimtöl	12019604	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 782 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Künstliches Zimtöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Künstliches Zimtöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30605	30605	0,00	27,27
31617	30605	3,80	26,33

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lanette®-Salbe (konserviert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30499-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lanette®-Salbe (konserviert); Unguentum Lanette®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lanette®-Salbe (...)	11367901	30499	40	20111229
Caelo	Lanette®-Salbe (...)	13257301	31166	40	1402587
Caelo	Lanette®-Salbe (...)	13257301	31225	40	1403113
Caelo	Lanette®-Salbe (...)	13393001	31454	40	20131206

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 211 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	11256001	40
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	90249059	40
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	11367801	40
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	12223801	40
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13257301	51

- 25 079 Spektren aus insgesamt 669 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 82 Spektren von 38 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13257301	8
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	8041502	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	14089601	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	14089501	3
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13392701	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13393001	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	14089801	2
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	15049001	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	12081301	4
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	16071402	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	11367901	3
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	1208131	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	12223701	2
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	1222380	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	12313101	3
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	12223801	3
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13046601	3
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	1231302	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13046701	12
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13046802	2
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13177501	9
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13257501	8
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	20110712-3	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	20310812-5	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	20021309	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	11367801	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	28111311	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	13191201	1
Caelo	Lanette®-Salbe (konserviert)	12312101	1

- 28 209 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 758 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lanette®-Salbe (konserviert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	211	0	25 079
Typ C	0	57	25	28 209

Die Substanz/Substanzgruppe *Lanette®-Salbe (konserviert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 97,1564 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	69,5122 % (> 65,8537 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30499	31166	11,57	26,91
31166	31166	0,00	23,68
31225	31225	0,00	25,31
31454	31225	4,07	27,25

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lanolin
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30013-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lanolin; Lanolinum; Unguentum adipis lanae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lanolin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lanolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lanolin	90870149	30013	30	I 2009 000 319
Caelo	Lanolin	13062501	31003	40	zu erfassen
Caelo	Lanolin	14032001	31439	40	AR-15-FG-008283-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lanolin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 201 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 145 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lanolin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Henry Lamotte	Lanolin	4922600	65
Bombastus	Lanolin	00258524	40
Henry Lamotte	Lanolin	5264900	40

- 25 145 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 438 Spektren von 146 *Apo-Ident*-Kunden aus 144 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lanolin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lanolin	12193702	2
Caelo	Lanolin	12194201	4
Caelo	Lanolin	14165901	8
Bombastus	Lanolin	264721	1
Bombastus	Lanolin	264723	2
Bombastus	Lanolin	270439	1
Bombastus	Lanolin	270443	1
Caelo	Lanolin	213Q-01765	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lanolin	7071205	1
Caelo	Lanolin	713I-01765	1
Caelo	Lanolin	8071503	1
Caelo	Lanolin	9041401	1
Caelo	Lanolin	9011406	1
Caelo	Lanolin	10358301	1
Euro OTC	Lanolin	11281901	2
Caelo	Lanolin	11011404	1
Caelo	Lanolin	11281702	1
Caelo	Lanolin	11282001	4
DAB 2008	Lanolin	11281701	1
Anzag	Lanolin	11315101	5
Caelo	Lanolin	11315102	3
Fagron	Lanolin	11k18-t01	1
Caelo	Lanolin	12037002	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Lanolin	12037101	8
VDL	Lanolin	12037301	2
Caelo	Lanolin	12037401	5
Caelo	Lanolin	12065101	5
Caelo	Lanolin	12065102	2
Caelo	Lanolin	12193701	14
Caelo	Lanolin	12193901	13
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Lanolin	12260301	5
Caelo	Lanolin	12260302	2
Caelo	Lanolin	12308601	7
Caelo	Lanolin	12308801	2
Caelo	Lanolin	12308802	17
Caelo	Lanolin	1230882	1
Fagron	Lanolin	12C06-T02	1
Fagron	Lanolin	12C06-T03	1
Fagron	Lanolin	12E22-T04	4
Fagron	Lanolin	12E22-T06	1
Fagron	Lanolin	12E22-T07	1
Kehr	Lanolin	12H01-T01	5
Caelo	Lanolin	12H01-T02	1
Fagron	Lanolin	12H01-T03	1
Fagron	Lanolin	12H01-T04	2
Phoenix	Lanolin	12Ho1-T03	1
Phoenix 22.03.13	Lanolin	13062401	17
Caelo	Lanolin	13062501	12
Caelo	Lanolin	13062602	3
Caelo	Lanolin	13062701	7
Caelo	Lanolin	13062801	2
Caelo	Lanolin	1306501	1
Caelo	Lanolin	13102802	19
Caelo	Lanolin	1310802	1
phönix	Lanolin	13121001	1
Gehe	Lanolin	13227601	16
Bombastus	Lanolin	13173601	1
Caelo	Lanolin	13227602	3
Caelo	Lanolin	13227701	10
Caelo	Lanolin	13227801	5
Caelo	Lanolin	13326501	12
Caelo	Lanolin	13326502	1
Caelo	Lanolin	13326601	6
Krieger	Lanolin	133266012x	1
Caelo	Lanolin	13326701	16
Caelo	Lanolin	13345901	1
Caelo	Lanolin	133326701	1
Caelo	Lanolin	13345902	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lanolin	13804-T22-0002	1
Fagron	Lanolin	13B04-T20-00108	1
Fagron	Lanolin	13804T21001085	1
Fagron	Lanolin	13B04-T20-001084	4
Fagron	Lanolin	13B04-T20-0010B4	1
Fagron	Lanolin	13B04-T21-001085	3
Fagron	Lanolin	13B04-T22-001078	2
Fagron	Lanolin	13B12-T01-001087	2
Fagron	Lanolin	13E0760-0002	1
Caelo	Lanolin	13E07-T20-003399	2
Fagron	Lanolin	13E07-T20-003401	2
Fagron	Lanolin	13E07-T18-003392	1
Fagron	Lanolin	13E07-T21-003404	1
Fagron	Lanolin	13E07-Trg-oo3395	1
Fagron	Lanolin	13E07-T22-003407	1
Fagron	Lanolin	13H13-T12-006187	1
Fagron	Lanolin	13H13-T08-006173	1
Fagron	Lanolin	13H13-12	1
Fagron	Lanolin	13H13-To9-006176	1
Phoenix 10.04.2014	Lanolin	14032001	10
Caelo	Lanolin	14011304	1
Caelo	Lanolin	14032101	11
Caelo	Lanolin	14032201	2
Caelo	Lanolin	14032301	5
Caelo	Lanolin	14032401	2
Caelo	Lanolin	14165601	8
Caelo	Lanolin	14101306	1
Caelo	Lanolin	14166001	3
Caelo	Lanolin	14333602	3
Caelo	Lanolin	14333701	3
Caelo	Lanolin	14334001	2
Caelo	Lanolin	14333901	1
ANZAG 01.01.143	Lanolin	14a06-t01-009011	1
Caelo	Lanolin	14A06-T01-009011	1
Fagron	Lanolin	14A06T02009014	1
Fagron	Lanolin	14A06-T02-009014	1
GEHE 26.11.2014	Lanolin	14A06-T04-009021	1
GEHE	Lanolin	14K11-T03-016984	2
Alliance health 12.01.15	Lanolin	14A06-T05-0002	1
Caelo	Lanolin	15024003	1
Caelo	Lanolin	15024201	3
Caelo	Lanolin	16011501	1
Caelo	Lanolin	15255201	1
Caelo	Lanolin	26061401	1
Bombstus	Lanolin	273293	1
Caelo	Lanolin	20240912-1	1
Bombastus	Lanolin	274412	1
Bombastus	Lanolin	274414	2
Bombastus	Lanolin	277967	2
Bombastus	Lanolin	274413	2
AHD, 08.11.13	Lanolin	280111	2
Bombastus	Lanolin	277970	1
Raben-Apotheke Mildenau	Lanolin	282976	1
Bombastus	Lanolin	286691	2
Bombastus	Lanolin	286688	1
Rabenapothke	Lanolin	288634	2
Caelo	Lanolin	4413M01765	1
anzag, 05.11.2012	Lanolin	5152000	2
Caelo	Lanolin	5113A-01765	1
Caelo	Lanolin	31121301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Lanolin	5264900	5
Henry	Lanolin	5316400	1
Henry Lamotte Oils / AHD	Lanolin	5375500	5
Henry Lamotte/ Noweda	Lanolin	5517200	2
Henry/AHD	Lanolin	5651400	1
Bombastus	Lanolin	266981	1
Fargon	Lanolin	14k11-t01-016976	1
Fagron	Lanolin	13b12-t01-001087	1
Bombastus	Lanolin	285097	1
Bombastus	Lanolin	288637	1
Bombastus	Lanolin	292906	1
Caelo	Lanolin	1096249	1
Caelo	Lanolin	13326701-3455311103	1
Bombastus	Lanolin	277968	1
Bombastus	Lanolin	282979	1

- 27 853 Spektren von 230 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 643 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lanolin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lanolin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	26 201
Typ B	0	80	65	25 145
Typ C	0	351	87	27 853

Die Substanz/Substanzgruppe *Lanolin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	55,1724 % (> 53,1034 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	80,1370 % (> 79,4521 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30013	30013	0,00	27,62
31003	31003	0,00	24,12
31439	31439	0,00	34,41

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Latschenkiefernöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30204-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Latschenkiefernöl; Oleum pini pumilionis; Pini pumilionis aetherolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004.01	<i>Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident</i>

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Latschenkiefernöl	10060307	30204	40	20100310
Fagron	Latschenkiefernöl	12C29-N17	31184	40	1403167
Caelo	Latschenkiefernöl	11375614	31189	40	20120102
Euro OTC	Latschenkiefernöl	1210024-02	31529	40	20140806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Latschenkiefernöl	1210024-02	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 57 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Latschenkiefernöl	11375614	3
Fagron	Latschenkiefernöl	12K06-N06	1
Frey+Lau GmbH/Phönix	Latschenkiefernöl	12C29-N17	4
Fagron	Latschenkiefernöl	12-K06-N06	1
Frey & Lau GmbH/Phoenix	Latschenkiefernöl	13C04-N020133/265	1
Fagron	Latschenkiefernöl	13E06-N04	2
Caelo	Latschenkiefernöl	14083301	2
Caelo	Latschenkiefernöl	14083311	1
Fagron	Latschenkiefernöl	15051509	1
Fagron	Latschenkiefernöl	15A05-B06-305065	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Latschenkiefernöl	21051403	1
Caelo	Latschenkiefernöl	1792977	2
Caelo	Latschenkiefernöl	10020505	1
Caelo	Latschenkiefernöl	11069807	1
Caelo	Latschenkiefernöl	11375601	11
Caelo	Latschenkiefernöl	11357601	1
Caelo	Latschenkiefernöl	11375613	2
Caelo	Latschenkiefernöl	11375608	1
Fagron	Latschenkiefernöl	11G18-N10	2
Caelo	Latschenkiefernöl	12239902	2
Fagron	Latschenkiefernöl	11L19-N12	1
Caelo	Latschenkiefernöl	12239904	1
Caelo	Latschenkiefernöl	12239903	1
Fagron	Latschenkiefernöl	12G12-N11	1
Fagron	Latschenkiefernöl	13C04-N02	2
PVL	Latschenkiefernöl	1360313	1
Fagron	Latschenkiefernöl	13C04-N02	1
Fagron	Latschenkiefernöl	27111207	1
Caelo	Latschenkiefernöl	23021301	1
Taoasis GmbH	Latschenkiefernöl	30985-110461	2
Taoasis	Latschenkiefernöl	30985-111105	2
Taoasis	Latschenkiefernöl	33347-112503	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	30985-106654	1

- 28 234 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 752 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Latschenkiefernöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	54	3	28 234

Die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	94,7368 % (> 89,4737 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30204	31184	9,73	29,03
31184	31184	0,00	30,90
31189	31184	4,55	30,64
31529	31184	17,03	33,91

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lauromacrogole
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30050-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lauromacrogole; Cremophor® RH 40 , pastös; Laureth 4®; Lauromacrogol 400; Macrogol 20 glyceroli monostearas; Macrogol-20-glycerolmonostearat Typ II; Macrogol-40-glycerolhydroxystearat; Macrogol-4-laurylether; Macrogolglycerolhydroxystearat 40; Macrogolglyceroli hydroxystearas; Macrogoli aether laurilicus; Macrogoli aether laurilicus 9; Macrogollaurylether 9; Mulsifan® CPA; Polidocanol; Polidocanolum; Polyethylenglycolum laurylicum; Polyoxyaethylenglycerinum monostearanicum; Polyoxyaethylenglycerinum trioxystearanicum; Polysorbat 20; Polysorbat 60; Polysorbatum 20; Polysorbatum 60; Tagat® S2, Typ II; Thesit®; Tween® 20; Tween® 60

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Polysorbat 20	81979119	30050	40	I 2009 000 326
Caelo	Polysorbat 60	10037208	30230	40	AR-12-FG-003624-01
Caelo	Macrogol-20-glyc...	10326003	30526	40	20101202
Caelo	Macrogol-4-laury...	12057804	30530	40	20120322
Fagron	Lauromacrogol 400	12E03-N04	30573	40	20120608
Fagron	Lauromacrogol 400	12E03-N05	30594	40	20120608
Fagron	Macrogolglycerol...	12L06-N02	30765	40	1405328
Caelo	Lauromacrogol 400	13095802	31025	40	20130523
Caelo	Polysorbat 60	12133619	31033	40	20120531
Fagron	Macrogol-20-glyc...	13H09-N06	31182	40	1407195
Caelo	Polysorbat 20	14019413	31323	40	AR-15-FG-008174-01
Caelo	Polysorbat 60	14027102	31324	40	AR-15-FG-008175-01
Caelo	Lauromacrogol 400	13340701	31372	40	AR-14-FG-012474-01
Caelo	Macrogol-4-laury...	14054401	31381	40	1507230
Caelo	Macrogol-20-glyc...	14033701	31469	40	20140214
Caelo	Macrogol-4-laury...	14225301	31583	40	20140820
Caelo	Macrogolglycerol...	14283805	31608	40	20141014
Caelo	Macrogolglycerol...	14283808	31625	40	AR-15-FG-010151-01
Fagron	Macrogolglycerol...	14283808	31640	40	20141208
Caelo	Polysorbat 20	14365105	31697	40	20150116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 800 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 25 511 Spektren aus insgesamt 596 Chargen von 211 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 430 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Macrogol-4-laurylether	zu erfassen	40
zu erfassen	Polysorbat 20	zu erfassen	40
Caelo	Macrogol-4-laurylether	11014502	40
zu erfassen	Polysorbat 20	1117205	50
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	11C18-N08	40
Fagron	Macrogol-20-glycerolmonostea...	11E06-N07	30
Caelo	Lauromacrogol 400	10228209	30
zu erfassen	Macrogolglycerolhydroxystear...	zu erfassen	40
Caelo	Macrogol-20-glycerolmonostea...	14033701	20
Caelo	Macrogol-4-laurylether	14225301	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	14283805	20
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	14283808	20
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	14283808	20
Caelo	Polysorbat 20	14365105	20

- 24860 Spektren aus insgesamt 664 Chargen von 379 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 765 Spektren von 163 *Apo-Ident*-Kunden aus 233 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12071402	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	2101415	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	14283813	2
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	14196805	3
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	29091402	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	14B14-B06-292160	4
BASF SE/ Phönix	Macrogolglycerolhydroxystear...	39658724U0	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	30091404	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	6021304	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	11161504	5
Kehr	Macrogolglycerolhydroxystear...	11K16-n09	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12103803	5
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12103807	5
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	1215614	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12158602	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12158606	5
Caesar &Loretz GmbH	Macrogolglycerolhydroxystear...	12158610	2
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12158611	3
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	12158614	4
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	12L06-N02	11
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	12E11-N03	4
Großhandel	Macrogolglycerolhydroxystear...	13D23-N03	9
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	13D23N03	3
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	17111202	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	13K07-N02	6
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	20130912-1	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	19111202	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	21121203	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	26061304	1
Spinnrad	Macrogol-4-laurylether	12124000321	5
Noweda	Macrogol-4-laurylether	512400031	2
Großhandel	Lauromacrogol 400	13340703	3
Caelo	Lauromacrogol 400	13095817	1
Caelo	Lauromacrogol 400	13340710	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lauromacrogol 400	13J01-N03	3
Caelo	Lauromacrogol 400	14220805	1
Caelo	Lauromacrogol 400	14220813	2
Caelo	Lauromacrogol 400	12092501	2
Caelo	Lauromacrogol 400	12092512	3
Caelo	Lauromacrogol 400	12092516	3
Caelo	Lauromacrogol 400	12092525	2
Caelo	Lauromacrogol 400	12092530	2
Fagron	Lauromacrogol 400	12A26-N08	9
Fagron	Lauromacrogol 400	12E03-N04	14
gepapharm/Phoenix	Lauromacrogol 400	130109	108
Caelo	Lauromacrogol 400	13095801	2
Caelo	Lauromacrogol 400	13095802	11
Caelo	Lauromacrogol 400	13095811	4
Fagron	Lauromacrogol 400	13A31-N04	3
Anzag	Lauromacrogol 400	13A31N04	1
Caelo	Macrogol-20-glycerolmonostea...	14033701	2
Caelo	Macrogol-20-glycerolmonostea...	13213602	2
Caelo	Macrogol-20-glycerolmonostea...	13213601	1
Fagron	Macrogol-20-glycerolmonostea...	12H23-N03	4
Caelo	Macrogol-20-glycerolmonostea...	12326201	2
Fagron	Macrogol-20-glycerolmonostea...	13H09-N06	6
Caelo	Macrogol-20-glycerolmonostea...	ES62A93607	1
Fagron	Macrogol-20-glycerolmonostea...	ES61A85388	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	13072008	2
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	14283805	2
Alliance health	Macrogolglycerolhydroxystear...	14283808	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	14B14-B06-295486	3
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	30378697V0	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	11K16-N09	5
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	150056P0	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	12D23-N03	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	12H24-N06	4
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	13072004	3
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	13D23-N03	2
Caelo	Macrogol-4-laurylether	7121201	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	12180202	3
Euro OTC	Macrogolglycerolhydroxystear...	28227168E0	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	12180204	5
Caelo	Macrogol-4-laurylether	12057804	4
Caelo	Macrogol-4-laurylether	13041706	3
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	11/26-N11	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	21071201	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	13K07-_N02	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	14B14-B06	2
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	14B14-B06292160	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	14b14-b06-2921600855	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	30378697Vo	1
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	4613M-01308	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	13d23-n03	1
Noweda	Macrogolglycerolhydroxystear...	13d23-N03	1
Fargon	Macrogolglycerolhydroxystear...	13G03-N18	3
Caelo	Macrogolglycerolhydroxystear...	10236606	1
Noweda	Macrogolglycerolhydroxystear...	11C18-N08	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	79793775L0	2
Caelo	Lauromacrogol 400	13340701	2
Caelo	Lauromacrogol 400	14220816	1
Fagron	Lauromacrogol 400	14H04-B03	2
Caelo	Lauromacrogol 400	13095809	2
Fagron	Lauromacrogol 400	13F13-N07	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lauromacrogol 400	13G02-N03	7
Phönix	Lauromacrogol 400	13K18-B30-28816	2
GEHE	Macrogol-4-laurylether	21021172/5	1
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1210035-01	2
Fagron	Lauromacrogol 400	13-0599	2
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1306004-01	5
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1306004-02	3
Fagron	Lauromacrogol 400	13g02-n03	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	13229805	4
Fagron	Lauromacrogol 400	13K18-B30	3
Fagron	Lauromacrogol 400	13K18-B30_288163	1
Fagron	Lauromacrogol 400	13K18-B30-288163	2
Fagron	Lauromacrogol 400	13K18-B30-288164	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	14054401	3
Fagron	Lauromacrogol 400	14-0731	1
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1407007-07	1
Euro OTC	Macrogol-4-laurylether	1407007-01	1
Fagron	Lauromacrogol 400	14E06-B05-293847	3
Fagron	Lauromacrogol 400	14E06-B05-293848	2
Fagron	Lauromacrogol 400	14E06-B05-295979	2
Fagron	Lauromacrogol 400	14E06-B05-29847	1
Fagron	Lauromacrogol 400	11I07-N05	1
GEHE 28.11.2014	Lauromacrogol 400	14H04-B03-297070	1
Fagron	Lauromacrogol 400	12/18-N04	4
Fagron	Lauromacrogol 400	12I18-N04	2
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1302014-01	5
Fagron	Lauromacrogol 400	12I18-N04	1
Fagron	Lauromacrogol 400	13813-N01	3
Fagron	Lauromacrogol 400	13B13-N01	14
Fagron	Lauromacrogol 400	13B-N01	1
Fagron	Lauromacrogol 400	13B13-No1	1
Fagron	Lauromacrogol 400	13B13-N01	1
Fagron	Lauromacrogol 400	13G02-No3	1
Fargon	Lauromacrogol 400	13K18-B30-288166	1
Fagron	Lauromacrogol 400	21121201	1
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1009020-02	2
Euro OTC	Lauromacrogol 400	221542	1
Euro OTC	Lauromacrogol 400	502956	1
Caelo	Lauromacrogol 400	3121505	1
Fagron	Lauromacrogol 400	11f28-n08	1
Gehe	Macrogol-4-laurylether	1213400033	1
Noweda	Macrogol-4-laurylether	123400033	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	14054405	2
Raben-Apotheke Mildenau	Macrogol-4-laurylether	314400031	1
Spinnrad GmbH / Phönix	Macrogol-4-laurylether	413400031	7
Sanacorp	Macrogol-4-laurylether	1013400032	1
Spinnrad	Macrogol-4-laurylether	1111400032	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Macrogol-4-laurylether	11220306	3
Spinnrad	Macrogol-4-laurylether	111140032	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	12057806	3
Caelo	Macrogol-4-laurylether	13041702	5
AHD, 25.07.2013	Macrogol-4-laurylether	13136202	2
Gehe	Macrogol-4-laurylether	13136206	1
Spinnrad GmbH	Macrogol-4-laurylether	2240003	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	13229801	1
Caelo	Macrogol-4-laurylether	20121112-1	1
GEPE/Anzag	Lauromacrogol 400	110408	103
Fagron	Lauromacrogol 400	11F28-N08	2
Fagron	Macrogol-4-laurylether	13B13_N01	1
Hedinger	Macrogolglycerolhydroxystear...	13333702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	14K28-B01-301467	1
Fagron	Macrogolglycerolhydroxystear...	153356P0	1
Caelo	Polysorbat 20	714E-02525	1
Caelo	Polysorbat 20	13086509	8
Caelo	Polysorbat 60	13258902	4
Euro OTC	Polysorbat 20	13297009	5
Caelo	Polysorbat 20	13297010	7
gehe	Polysorbat 20	13297099	1
Caelo	Polysorbat 20	14019418	3
Gehe	Polysorbat 60	14027102	1
Caelo	Polysorbat 20	14041503	1
Caelo	Polysorbat 20	14213213	2
Caelo	Polysorbat 20	14365105	2
Caelo	Polysorbat 20	11117205	2
Caelo	Polysorbat 20	11117201	1
Caelo	Polysorbat 20	11179506	2
Caelo	Polysorbat 20	11179511	3
Noweda	Polysorbat 20	11347701	2
Caelo	Polysorbat 20	11347702	1
VDL	Polysorbat 20	11347707	7
Caelo	Polysorbat 20	11347711	7
Caelo	Polysorbat 20	11347715	6
Caelo	Polysorbat 20	11347719	7
Fagron	Polysorbat 20	11I15-N13	1
Caelo	Polysorbat 20	12303006	5
Anzag	Polysorbat 20	12303006Caelo	1
Caelo	Polysorbat 20	12303016	11
Caelo	Polysorbat 20	13066512	1
Sanacorp	Polysorbat 20	12345	1
GEHE	Polysorbat 20	13086505	1
Caelo	Polysorbat 20	13086510	1
Caelo	Polysorbat 20	13086512	10
Sanacorp	Polysorbat 20	13086517	9
Caelo	Polysorbat 20	1329001	1
Caelo	Polysorbat 20	13297001	8
Caelo	Polysorbat 20	13297005	6
Caelo	Polysorbat 20	20210312-1	1
Caelo	Polysorbat 20	19021303	1
Caelo	Polysorbat 20	2704212525	1
Caelo	Polysorbat 20	20220312-1	1
Caelo	Polysorbat 20	2713E2525	1
Caelo	Polysorbat 20	4612A-02525	1
Caelo	Polysorbat 60	12133602	1
Caelo	Polysorbat 60	12133611	2
Caelo	Polysorbat 60	12133612	1
Caelo	Polysorbat 60	13098006	1
Caelo	Polysorbat 20	13297001-3449311132	1
Gepepharm / Noweda	Lauromacrogol 400	140911	1
gebepharma	Lauromacrogol 400	813E-02384	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	6111203	1
Caelo	Lauromacrogol 400	90807	1
gebepharma	Lauromacrogol 400	813Q-02384	1
gepepharm/Phönix	Lauromacrogol 400	1101409	1
Euro OTC	Lauromacrogol 400	1109011-01	2
Caelo	Lauromacrogol 400	11107905	1
Caelo	Lauromacrogol 400	11107906	1
Caelo	Lauromacrogol 400	12092509	1
Fagron	Lauromacrogol 400	1218n04	1
Fagron	Lauromacrogol 400	12A26-N08	1
gepepharm GmbH	Lauromacrogol 400	13-0108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
gepepharm GmbH	Lauromacrogol 400	13-0109	1
gepepharm	Lauromacrogol 400	13044009	1
gepepharm/Kehr	Lauromacrogol 400	130199	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	13051502	1
Euro OTC	Lauromacrogol 400	13F13-N07	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	17111403	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	19101201	1
Gepepharm/Phoenix	Lauromacrogol 400	1614U2384	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	19121203	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	2002312384	1
gebepharma	Lauromacrogol 400	20030412-1	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	25061502	1
Caelo	Lauromacrogol 400	21011501	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	30031303	1
Gepepharm/Phoenix	Lauromacrogol 400	3813E02384	1
gepepharm/Otto	Lauromacrogol 400	65793	1
Gepepharm	Lauromacrogol 400	27111202	1

- 27 526 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 556 Chargen von 301 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lauromacrogole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	800	0	25 511
Typ B	0	430	0	24 860
Typ C	0	731	34	27 526

Die Substanz/Substanzgruppe *Lauromacrogole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 99,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	95,5556 % (> 95,1634 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30050	30050	0,00	23,46
30230	30230	0,00	25,65
30526	31182	5,80	23,27
30530	31381	9,71	23,74
30573	31372	3,32	24,68
30594	31324	9,92	24,72
30765	30765	0,00	29,08
31025	31372	5,77	26,65
31033	31324	5,90	22,65
31182	31182	0,00	22,13
31323	31323	0,00	19,22
31324	31324	0,00	21,53
31372	31372	0,00	21,79
31381	31381	0,00	25,90
31469	31182	2,52	24,68
31583	31381	10,68	26,00
31608	30765	12,52	32,60
31625	31625	0,00	41,87
31640	31625	4,84	38,38
31697	31323	8,57	20,32

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30861-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl; Lavandulae aetheroleum; Lavendelöl; Muskatellersalbeiöl; Oleum lavandulae artificiale; Oleum salviae sclarea

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl* sind folgende Proben eingegangen:

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lavendelöl	12201206	30861	40	20120721
Fagron	Lavendelöl	13D24-N01	31223	40	AR-15-FG-009308-01
Caelo	Lavendelöl	12201213	31237	40	20120721
Caelo	Lavendelöl	12334514	31238	40	20121120
Caelo	Muskatellersalbe...	13334802	31413	40	1509218
Caelo	Lavendelöl	13252605	31416	40	20130802
Caelo	Lavendelöl	13252207	31422	40	20130802
Euro OTC	Lavendelöl	1312008-01	31528	40	AR-15-FG-000438-01
Caelo	Muskatellersalbe...	1431102	31668	40	20141031
Euro OTC	Lavendelöl	1507031	31721	40	0000010673

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 25 911 Spektren aus insgesamt 605 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lavendelöl	13252207	20
Euro OTC	Lavendelöl	1312008-01	20
Caelo	Muskatellersalbeiöl	1431102	20
Euro OTC	Lavendelöl	1507031	20

- 25 210 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 382 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 276 Spektren von 103 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lavendelöl	273289	1
Caelo	Lavendelöl	7111403	1
Taoasis / Sanacorp	Lavendelöl	130201-115678	2
Fagron	Lavendelöl	12H15-N01	10
Caelo	Lavendelöl	12334513	9
PHOENIX 05.05.2014	Lavendelöl	130202301	1
GEHE 17.05.2014	Lavendelöl	13133703	7
Caelo	Lavendelöl	13133704	3
Caelo	Lavendelöl	13133706	10
Caelo	Lavendelöl	13133705	1
Caelo	Lavendelöl	13133715	6
Caelo	Lavendelöl	13252202	3
Noweda	Lavendelöl	13252201	2
Caelo	Lavendelöl	13252204	2
Caelo	Lavendelöl	13252207	3
Caelo	Lavendelöl	13252206	1
Caelo	Lavendelöl	13252218	1
Caelo	Lavendelöl	13252220	4
Fagron	Lavendelöl	13D24-N01	2
Fagron	Lavendelöl	13E30-B01	1
Fagron	Lavendelöl	13E30-B01-285543	1
Fagron	Lavendelöl	13E30-B01-285544	2
Fagron	Lavendelöl	13e30-b01-285544	1
Caelo	Lavendelöl	13E30-B01-285545	1
Fagron	Lavendelöl	13G11-N04	7
Fagron	Lavendelöl	13J11-B03	2
Caelo	Lavendelöl	13J11-B03-289424	1
Fagron	Lavendelöl	13J11-B03-289425	1
Fagron	Lavendelöl	13J11-BC3-289423	1
Frey & Lau GmbH/Phoenix	Lavendelöl	14A07-B02-289955	2
Caelo	Lavendelöl	14218312	1
Caelo	Lavendelöl	14218314	2
Caelo	Lavendelöl	14218322	1
Caelo	Lavendelöl	17051404	1
Caelo	Lavendelöl	17041502	1
Bombastus	Lavendelöl	275898	1
Taoasis/Taoasis	Lavendelöl	30560-112844	1
Caelo	Lavendelöl	31031501	1
Bombastus	Lavendelöl	287254	1
Fagron	Lavendelöl	759243	1
Fagron	Lavendelöl	736340	1
Fagron	Lavendelöl	780162	1
Caelo	Lavendelöl	1021403	1
Caelo	Lavendelöl	3011401	1
Caelo	Lavendelöl	213A-01990	1
Fagron	Lavendelöl	612211990	2
Caelo	Lavendelöl	3091207	1
Caelo	Lavendelöl	11053709	5
Caelo	Lavendelöl	11221308	1
Noweda	Lavendelöl	11221315	3
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Lavendelöl	11355	1
Fagron	Lavendelöl	11F09-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lavendelöl	11K17-N06	1
Phönix	Lavendelöl	11L22-N16	4
Caelo	Lavendelöl	12056802	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Lavendelöl	12056804	3
Caelo	Lavendelöl	12056807	1
Caelo	Lavendelöl	12056809	13
Phönix, 16.10.2012	Lavendelöl	12056814	6
Caelo	Lavendelöl	12056815	2
Caelo	Lavendelöl	12056816	4
Caelo	Lavendelöl	12056820	1
Noweda	Lavendelöl	12056821	3
Caelo	Lavendelöl	12056822	10
Caelo	Lavendelöl	12081301	1
Caelo	Lavendelöl	12201201	1
Caelo	Lavendelöl	12201206	1
Caelo	Lavendelöl	12201215	1
Caelo	Lavendelöl	123344514	1
Caelo	Lavendelöl	12334501	5
Caelo	Lavendelöl	12334503	2
Großhandel	Lavendelöl	12334507	4
Anzag 10.04.13 ek: 5.83EUR	Lavendelöl	12334510	9
Caelo	Lavendelöl	12334514	5
Fagron	Lavendelöl	12334516	7
Caelo	Lavendelöl	1234501	1
Caelo	Lavendelöl	1234514	2
Fagron	Lavendelöl	12B16-N02	3
Fagron	Lavendelöl	12D05-N02	5
Caelo	Lavendelöl	12H15-No1	1
Taoasis	Lavendelöl	130201-115396	1
Caelo	Lavendelöl	13071302	1
Fagron	Lavendelöl	13097R	1
Gehe	Lavendelöl	13252601	1
Fagron	Lavendelöl	13B22-N02	6
Fagron	Lavendelöl	13B22N02	1
Caelo	Lavendelöl	13B22-No2	1
Fagron	Lavendelöl	13B22-N02	1
PVL	Lavendelöl	1401110	1
Caelo	Lavendelöl	15081301	1
primavera	Lavendelöl	1480513	1
Fagron	Lavendelöl	1601311990	1
Caelo	Lavendelöl	16101203	1
Phönix, 23.10.2012	Lavendelöl	271465	2
Anzag/	Lavendelöl	272797	5
Anzag 15.11.2012	Lavendelöl	270560	1
Hedinger	Lavendelöl	273007	2
Bombastus	Lavendelöl	273725	2
Bombastus	Lavendelöl	273980	2
Bombastus	Lavendelöl	276783	2
Bombastus	Lavendelöl	279919	4
Caelo	Lavendelöl	30081301	1
Taoasis	Lavendelöl	30560-108326	1
Taoasis GmbH	Lavendelöl	30560	1
Taoasis	Lavendelöl	30560-110088	1
Taoasis	Lavendelöl	30560-111623	2
Taoasis	Lavendelöl	30560-113019	1
Fagron	Lavendelöl	652607	1
Fagron	Lavendelöl	5013I1990	1
Anzag 17.08.2012	Lavendelöl	680588	1
Caelo	Lavendelöl	9229520	1
Caelo	Lavendelöl	L12334511	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lavendelöl	290711	1
Gehe	Lavendelöl	11221301	1
Fiebig	Lavendelöl	266070	1
Bombastus	Lavendelöl	276644	1
Bombastus	Lavendelöl	274960	1

- 28 015 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 668 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	25 911
Typ B	0	80	0	25 210
Typ C	0	260	16	28 015

Die Substanz/Substanzgruppe *Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	94,2029 % (> 93,1159 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30861	31223	25,62	63,28
31223	31223	0,00	63,24
31237	31223	23,72	71,61
31238	31721	3,26	60,72
31413	31413	0,00	86,80
31416	31223	25,16	68,01
31422	31223	2,11	63,65
31528	31528	0,00	67,81
31668	31413	4,48	79,69
31721	31721	0,00	62,14

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Liniment-Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30982-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Liniment, nichtionisch wasserhaltig (NRF 11.92); Liniment, wasserhaltiges SR/DAC (NRF S.40); Linimentum aquosum N (NRF 11.92); Linimentum aquosum SR/DAC (NRF S.40); Linimentum nonionicum aquosum DAC; Nichtionisches wasserhalt. Liniment (NRF 11.92); Nichtionisches wasserhalt. Liniment DAC (NRF S.39); Wasserhaltiges Liniment SR/DAC (NRF S.40)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Leyh Pharma	Wasserhaltiges L...	124611	30982	40	20121123

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Liniment, nichti...	282335	31169	40	1405256
apomix	Wasserhaltiges L...	73A041113	31170	40	1405106
Caelo	Wasserhaltiges L...	14063201	31438	40	20140513
Caelo	Liniment, nichti...	14134601	31476	40	20140516

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 849 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	105A291210	80
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	253524	40
Leyh Pharma	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	111441	40
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	00262833	40
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	00262832	40
apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	62B010811	30
apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	18A011111	30

- 24 990 Spektren aus insgesamt 667 Chargen von 382 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 421 Spektren von 85 *Apo-Ident*-Kunden aus 256 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	5A210113	1
Gehe	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	6B260115	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	12B110214	2
Leyh-Pharma GmbH	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	142231	2
Leyh-Pharma GmbH	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	133721	1
GEHE/Apomix/29.04.14	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	24A310314	1
AHD/Leyh Pharma/25.10.14	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	144031	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	281644	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	282885	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	282945	2
Raben-Apotheke Mildenau	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	25A310314	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	282947	6
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	285737	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	285793	4
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	285838	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	286418	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	286421	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	286935	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	287318	4
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	288533	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	287409	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	289208	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	291860	1
Gehe/18.08.14	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	42A020614	3
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	291866	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	288535	4
Apomix/Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	47B170614	2
Gehe	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	46B260514	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	488451	1
Gehe	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	50B300614	1
Gehe 09.01.15 Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	67A010914	2
Apomix / Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	69B071013	2
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	72B041113	1
Gehe 09.01.15/apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	74A131014	1
Rabenapotheke	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	76A271014	1
Gehe/apomix/12.03.14	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	79A091213	1
Apomix/Gehe/12.05.14	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	81A161213	1
ANZAG am 23.04.2012	Liniment, nichtionisch wasse...	269132	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	264181	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	269133	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	269843	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	269845	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	269847	2
Noweda	Liniment, nichtionisch wasse...	269848	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	271245	2
Noweda	Liniment, nichtionisch wasse...	271243	1
Apomix/Phönix	Liniment, nichtionisch wasse...	9A290513	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	272611	3
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	274014	3
Phoenix, 12.09.2012	Liniment, nichtionisch wasse...	271302	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	271249	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	271305	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	272614	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274016	4
Apomix/ Phönix	Liniment, nichtionisch wasse...	11A010713	1
Apomix / Phönix	Liniment, nichtionisch wasse...	20A051113	1
Apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	24A101212	1
Pharmachem / Anzag	Liniment, nichtionisch wasse...	250512	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	270673	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	275785	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	275626	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	278256	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	279502	5
Phönix 05.04.2013	Liniment, nichtionisch wasse...	275787	4
Bom/ Kehr	Liniment, nichtionisch wasse...	282332	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	286417	4
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	280876	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	266553	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	268577	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	268572	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	270480	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	270479	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	272615	3
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	272646	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274015	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	273774	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	273772	2
Anzag	Liniment, nichtionisch wasse...	91012	1
Angag Leyh	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	4580715	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	6A2000114	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	10A260213	1
Leyh / Anzag	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	122531	4
Sanacorp/ Leyh Pharma	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	115051	1
Leyh Pharma	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	122141	2
Leyh Pharma	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	123621	1
Sanacorp/ Leyh Pharma	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	123011	1
leyh Pharma/ Sanacorp	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	124941	3
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	16A070312	2
Leyh/Gehe	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	131121	1
Apomix/Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	15A260813	3
Apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	17A030912	1
Pharmachem/ANZAG/27.03...	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	210113	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	20B180313	1
PKH GmbH/ Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	23A020413	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	274772	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274869	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	275864	1
Noweda	Liniment, nichtionisch wasse...	275786	4
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	277781	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	276525	4
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	279400	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	275869	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	279398	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	275792	3
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	280805	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	27A230413	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	281562	6
Bombstus/ Sanacorp	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	281643	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	284339	1
Anzag	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	30B130513	1
Apomix / Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	38A040613	1
Euro OTC	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	33A210513	1
Apomix/Noweda	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	40A170613	1
Caelo	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	47B020712	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	42B240613	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	70A071013	2
Phoenix/Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	71A291013	2
Caelo	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	74B081012	2
Gehe/Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	77A251113	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	83A071112	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix/Gehe	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	85A281112	1
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	15096101	2
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	285738	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	287410	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	288536	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	289863	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	290612	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	293590	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	291223	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	292493	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	295073	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	267329	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	269131	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	271236	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	273371	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274813	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	279498	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274819	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	287320	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	289205	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	279399	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	265946	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	273773	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	281645	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	281642	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	276523	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	279501	4
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	281563	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	282334	2
Gehe Kassel	Liniment, nichtionisch wasse...	15014601	3
Apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	7A170414	1
AHD 09.01.15/apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	A150914	1
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	14134601	5
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	14209501	1
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	14276002	1
Fagron	Liniment, nichtionisch wasse...	14350703	3
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	15192502	1
Apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	18A200814	1
AHD 09.01.15/apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	20A150914	1
AHD 09.01.15/apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	22A101114	1
Apomix / Phönix	Liniment, nichtionisch wasse...	25A191213	3
Apomix/Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	27A221214	2
gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	281560	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	285024	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	285792	1
Bombastu-Werke AG/Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	285025	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	285795	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	287319	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	287316	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	287321	1
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	287323	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	288386	1
Gehe 18.08.14	Liniment, nichtionisch wasse...	288387	5
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	288452	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	288451	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	288453	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	288454	1
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	291222	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	293579	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	294212	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	4063101	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	267339	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	268124	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	269846	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	271303	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	273373	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	273374	1
Fagron	Liniment, nichtionisch wasse...	27301	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	7021402	1
apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	10A1206013	1
Fagron	Liniment, nichtionisch wasse...	122304	1
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	123304	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	131648	1
Pharmachem / Anzag	Liniment, nichtionisch wasse...	150213	1
Apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	15A300712	1
Apomix	Liniment, nichtionisch wasse...	17A230913	2
Apomix / Phönix	Liniment, nichtionisch wasse...	23A111213	1
Fagron	Liniment, nichtionisch wasse...	257210	1
Fagron	Liniment, nichtionisch wasse...	258210	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274815	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	274820	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	275788	4
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	275789	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	275791	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	276524	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	276526	2
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	278253	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	278258	3
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	278259	6
Caesar & Loretz/ Noweda	Liniment, nichtionisch wasse...	278260	4
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	279496	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	279499	2
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	279497	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	279500	1
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	280873	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	280877	6
Bombastu-Werke AG/Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	281564	5
Caelo	Liniment, nichtionisch wasse...	282333	4
Gehe	Liniment, nichtionisch wasse...	282335	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	284231	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	284233	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	284234	1
Bombastus	Liniment, nichtionisch wasse...	284236	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	6A200114	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	9A270114	1
GEHE/LEYH Parma/09.04.2...	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	134211	2
Gehe/Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	20A170315	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	286936	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	289862	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	4114E-03266	1
Raben-Apotheke Mildenau	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	63A120814	2
Raben-Apotheke Mildenau	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	49A230614	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	72A220914	1
Apomix/Gehe	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	86A161214	1
Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	271895	1
Gehe/Apomix/06.11.2013	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	21013	1
Pharmachem/Phönix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	50612	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	5A210110	1
Pharmachem/Anzag/10.07...	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	60513	1
Gehe/Pharmachem /13.06...	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	250412	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix 004	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	23A270312	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	277778	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	21A180313	1
GEHE/Pharmachem/20.04.2...	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	91211	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	277782	1
Bombastus	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	282882	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	35A290512	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	44A120612	1
apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	48A020712	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	48A170713	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	58A010812	1
apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	60A020812	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	69A120912	1
Caelo	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	67b40912	1
Apomix	Wasserhaltiges Liniment SR/D...	72A011012	1

- 27 870 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 534 Chargen von 305 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Liniment-Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	291	9	24 890
Typ C	0	289	132	27 793

Die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	97,0000 % (> 96,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4875 %)	68,6461 % (> 67,9335 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30982	31170	10,61	36,70
31169	31169	0,00	37,37
31170	31170	0,00	36,44
31438	31170	9,28	37,58
31476	31169	11,21	39,38

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 300**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31151-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 300; Polyäthylenglycol 300

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 300	13070109	31151	40	1403339
Caelo	Macrogol 300	14043802	31370	40	20140221

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 300	09375703	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 300	13233304	3
Caelo	Macrogol 300	1323304	1
Anzag 10.12.2012	Macrogol 300	11170206	1
Caelo	Macrogol 300	11336201	2
Caelo	Macrogol 300	12108103	1
Caelo	Macrogol 300	12137805	2
Caelo	Macrogol 300	12272906	1
Caelo	Macrogol 300	13070109	2
Caelo	Macrogol 300	1307109	1
Caelo	Macrogol 300	1406212102	1
Euro OTC	Macrogol 300	2512051	1

- 28 275 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 774 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 300* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	10	6	28 275

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 300* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31151	31151	0,00	50,59
31370	31151	3,83	46,88

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 400**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30523-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 400; Macrogolum 400; Polyäthylenglycolum 400

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Macrogol 400	1008004-02	30523	40	20100823
Caelo	Macrogol 400	12043301	30524	40	20120308
Caelo	Macrogol 400	13171112	31149	40	1403644
Caelo	Macrogol 400	14009101	31367	40	20140123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 400	10105810	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 188 Spektren von 64 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 400	12152614	7
Caelo	Macrogol 400	12277607	3
Caelo	Macrogol 400	13171103	5
Caelo	Macrogol 400	13272904	3
Caelo	Macrogol 400	13171107	5
Fagron	Macrogol 400	13126-N21	1
Fagron	Macrogol 400	13/26-N21	1
Euro OTC	Macrogol 400	130403001	1
Euro OTC	Macrogol 400	1304030-01	4
Caelo	Macrogol 400	13171112	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Health 14.04.2. ...	Macrogol 400	13272908	2
Fagron	Macrogol 400	13F06-N11	7
Caelo	Macrogol 400	13272909	2
Caelo	Macrogol 400	14009102	3
Caelo	Macrogol 400	14009103	2
Caelo	Macrogol 400	14009107	4
Caelo	Macrogol 400	140211-01	1
Caelo	Macrogol 400	14009109	1
Euro OTC	Macrogol 400	1402011-11	1
Caelo	Macrogol 400	14009113	1
Euro OTC	Macrogol 400	1402011-01	1
Caelo	Macrogol 400	14009110	2
OTG/Phönix	Macrogol 400	1412015-01	1
Caelo	Macrogol 400	14195601	9
Caelo	Macrogol 400	14195602	3
Caelo	Macrogol 400	14195603	2
Caelo	Macrogol 400	14195605	3
Caelo	Macrogol 400	14352801	1
Caelo	Macrogol 400	14352803	4
Caelo	Macrogol 400	14352804	1
Canea/Phönix	Macrogol 400	14352805	1
Fagron	Macrogol 400	14G10-B05	1
Caelo	Macrogol 400	18081505	1
Caelo	Macrogol 400	11172705	1
Fagron	Macrogol 400	11/45	1
Caelo	Macrogol 400	11293304	1
Fagron	Macrogol 400	2314A-03059	1
Noweda	Macrogol 400	11293312	1
Caelo	Macrogol 400	11172707	1
Caelo	Macrogol 400	11293302	1
Fagron	Macrogol 400	11F07-N01	1
Fagron	Macrogol 400	11I13-N04	1
Caelo	Macrogol 400	12043301	2
Phönix 06.10.2012	Macrogol 400	12043306	1
Caelo	Macrogol 400	12043311	2
Caelo	Macrogol 400	12043312	3
Euro OTC	Macrogol 400	1206030-02	4
Euro OTC	Macrogol 400	1206030-01	2
Anzag	Macrogol 400	12152601	3
Caelo	Macrogol 400	1213M-03059	1
Caelo	Macrogol 400	12152602	2
Hustadt Apotheke	Macrogol 400	12152607	2
Caelo	Macrogol 400	12152608	6
Phoenix	Macrogol 400	12152611	2
Caelo	Macrogol 400	12152612	7
Caelo	Macrogol 400	12152613	2
Noweda	Macrogol 400	1215614	1
Caelo	Macrogol 400	12277603	2
Caelo	Macrogol 400	12277611	1
Fagron	Macrogol 400	12C21-N10	7
Gehe 25.04.2013	Macrogol 400	12293312	1
Fagron	Macrogol 400	12H02-N05	4
Fagron	Macrogol 400	12c21-n10	1
Fagron	Macrogol 400	12H02-N05	1
Caelo	Macrogol 400	13171102	4
Caelo	Macrogol 400	13171104	4
Caelo	Macrogol 400	13171106	4
Caelo	Macrogol 400	13171109	2
Caelo	Macrogol 400	131711102	1
Caelo	Macrogol 400	13171113	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 400	13272901	4
Fagron	Macrogol 400	13A25-N02	7
Hedinger	Macrogol 400	13F06-N11	1
Fagron	Macrogol 400	13I26-N21	1
Caelo	Macrogol 400	20021306	1
Caelo	Macrogol 400	20190612-1	1
Caelo	Macrogol 400	27111309	1
Caelo	Macrogol 400	13272906	2

- 28 103 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 709 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 400* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	30	10	25 250
Typ C	0	179	9	28 103

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 400* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	75,0000 % (> 67,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	95,2128 % (> 93,6170 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30523	31149	17,83	29,83
30524	31149	4,10	33,19
31149	31149	0,00	36,61
31367	31149	11,55	33,75

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol-8-stearat Typ I**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30554-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol-8-stearat Typ I; Polyäthylenglycol-8-stearat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol-8-stear...	11137510	30554	40	20110601
Caelo	Macrogol-8-stear...	13077501	31165	40	1407187
Caelo	Macrogol-8-stear...	13324506	31453	40	AR-15-FG-001640-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Macrogol-8-stearat Typ I	13324501	2
Caelo	Macrogol-8-stearat Typ I	13324504	3
Caelo	Macrogol-8-stearat Typ I	13324506	1
Fagron	Macrogol-8-stearat Typ I	T32431	1
Noweda	Macrogol-8-stearat Typ I	12125404	2
Noweda	Macrogol-8-stearat Typ I	11300607	1
Caelo	Macrogol-8-stearat Typ I	13077501	1
Fagron	Macrogol-8-stearat Typ I	11K04-N06	1
Caelo	Macrogol-8-stearat Typ I	13077505	2
Fagron	Macrogol-8-stearat Typ I	12E24-N07	1

- 28 276 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 775 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol-8-stearat Typ I* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	15	0	28 276

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol-8-stearat Typ I* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4901 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30554	31453	3,35	15,95
31165	31165	0,00	12,93
31453	31453	0,00	17,25

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogolsalbe**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30465-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogolsalbe; Unguentum polyäthylenglycoli

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogolsalbe	12005903	30465	40	20120112
Caelo	Macrogolsalbe	13002502	31004	40	20130108
Caelo	Macrogolsalbe	13177801	31247	40	1405327
Caelo	Macrogolsalbe	14078601	31442	40	20140321
Caelo	Macrogolsalbe	13177801	31486	40	20130709

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogolsalbe	10033301	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 57 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogolsalbe	6031507	1
Caelo	Macrogolsalbe	13324902	1
Caelo	Macrogolsalbe	14336302	1
Caelo	Macrogolsalbe	14012201	2
Caelo	Macrogolsalbe	14078601	1
Caelo	Macrogolsalbe	6091202	1
cesar&lorenz/Phönix	Macrogolsalbe	11327702	1
Ebert+Jacobi	Macrogolsalbe	11277701	1
Caelo	Macrogolsalbe	11277702	1
Caelo	Macrogolsalbe	12117202	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Großhandel	Macrogolsalbe	12179101	2
Caelo	Macrogolsalbe	12179102	3
Anzag/	Macrogolsalbe	12261402	3
Caelo	Macrogolsalbe	12353501	7
Caelo	Macrogolsalbe	12261403	1
Caelo	Macrogolsalbe	13002502	5
Caelo	Macrogolsalbe	12353502	3
Caelo	Macrogolsalbe	13002602	3
Caelo	Macrogolsalbe	13177702	3
Caelo	Macrogolsalbe	13177701	1
Caelo	Macrogolsalbe	13177801	5
Caelo	Macrogolsalbe	13275302	1
Caelo	Macrogolsalbe	13324901	1
Caelo	Macrogolsalbe	19071305	1
Caelo	Macrogolsalbe	22051304	1
Caelo	Macrogolsalbe	29111202	1
Caelo	Macrogolsalbe	10166302	1
Caelo	Macrogolsalbe	13002601	1

- 28 234 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 758 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogolsalbe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	51	6	28 234

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogolsalbe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	89,4737 % (> 84,2105 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30465	31247	15,28	64,10
31004	31247	16,07	60,14
31247	31247	0,00	72,14
31442	31247	17,20	54,59
31486	31247	9,06	62,37

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melissenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30207-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melissenöl; Oleum melissae rectific.; Zitronellöl-Zitronenöl-Gemisch

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Melissenöl	10019701	30207	45	20100125
Caelo	Melissenöl	13086306	31163	40	1403319
Caelo	Melissenöl	13354110	31403	40	20131028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 125 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 186 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melissenöl	10019701	5

- 25 285 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melissenöl	12283804	4
Caelo	Melissenöl	13086308	4
Nachprüfung	Melissenöl	130863060	1
Caelo	Melissenöl	13354110	1
Caelo	Melissenöl	11323902	2
Caelo	Melissenöl	18081501	1
Caelo	Melissenöl	11323903	1
Caelo	Melissenöl	11035803	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Melissenöl	11323910	1
Caelo	Melissenöl	11323911	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag 27.02.13 ek: 8.17EUR	Melissenöl	122833801	1
Caelo	Melissenöl	12283801	2
celo/phönix	Melissenöl	12283805	2
Caelo	Melissenöl	12283809	4
Caelo	Melissenöl	13086306	3
Caelo	Melissenöl	13086311	3
Caelo	Melissenöl	17091201	1
Caelo	Melissenöl	20230712-7	1
Caelo	Melissenöl	21111303	1
Caelo	Melissenöl	28051311	1
Caelo	Melissenöl	5211R-01993	1
Caelo	Melissenöl	4110I-01993	1
Caelo	Melissenöl	11323909	1

- 28 252 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 762 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melissenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	125	0	26 186
Typ B	0	5	0	25 285
Typ C	0	38	1	28 252

Die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,2000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9591 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	97,4359 % (> 89,7436 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30207	31163	8,03	49,02
31163	31163	0,00	46,12
31403	31163	4,53	43,10

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylsalicylat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31038-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylsalicylat; Methylis salicylas; Methylum salicylicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methylsalicylat	12215217	31038	40	1403162
Fagron	Methylsalicylat	14D03-B04-294169	31607	40	20140414

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 61 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylsalicylat	10179004	41
Fagron	Methylsalicylat	14D03-B04-294169	20

- 25 229 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 37 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylsalicylat	12215215	2
Fagron	Methylsalicylat	13I11-N06	2
Caelo	Methylsalicylat	10313708	3
Fagron	Methylsalicylat	11H30-N14	1
Nachprüfung	Methylsalicylat	12D27-N05	5
Alliance Health 18.11.2...	Methylsalicylat	13185102	1
Fagron	Methylsalicylat	14D03-B04-292643	1
Fagron	Methylsalicylat	30121414	1
Caelo	Methylsalicylat	7111203	1
Alliance Health 10.06.2...	Methylsalicylat	RMS1332311	2
Fagron	Methylsalicylat	711Q-01867	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylsalicylat	11D08-N07	3
Fagron	Methylsalicylat	12D24-N09	1
Fagron	Methylsalicylat	12C02-No2	1
Fagron	Methylsalicylat	12D27-n05	1
Fagron	Methylsalicylat	13/11-N06	1
Fagron	Methylsalicylat	13D24-N09	4
Caelo	Methylsalicylat	13185101	1
Fagron	Methylsalicylat	13d24-no9	1
Fagron	Methylsalicylat	19061309	1
Fagron	Methylsalicylat	172650-0002	2
Caelo	Methylsalicylat	90328419	1

- 28 254 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 763 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylsalicylat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	60	1	25 229
Typ C	0	37	0	28 254

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylsalicylat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	98,3607 % (> 93,4426 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	100,0000 % (> 83,7838 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31038	31038	0,00	120,58
31607	31038	6,86	121,26

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30663-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline; Metronidazol-Konzentrat 25% (weißes Vaseline)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol 25%...	12266401	30663	40	1405100
Caelo	Metronidazol 25%...	14116801	31316	40	20140411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol 25%ige Verreibu...	11214101	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident-Kunden*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 4 *Apo-Ident-Kunden* aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol 25%ige Verreibu...	14116801	3
celo/Jenne	Metronidazol 25%ige Verreibu...	13077601	3
Caelo	Metronidazol 25%ige Verreibu...	13109801	3
Caelo	Metronidazol 25%ige Verreibu...	13188901	1
Caelo	Metronidazol 25%ige Verreibu...	14024301	1
Caelo	Metronidazol 25%ige Verreibu...	13296501	1
GEHE/26.02.2013	Metronidazol 25%ige Verreibu...	12306601	1

- 28 278 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 778 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	13	0	28 278

Die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4882 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30663	30663	0,00	69,21
31316	30663	13,36	70,55

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Milchsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30021-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Milchsäure; Acidum lacticum; Milchsäure 90%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Milchsäure	90646219	30021	40	I 2009 000 282
Caelo	Milchsäure	12142108	30734	39	AR-14-FG-012230-01
Caelo	Milchsäure	13317311	31436	40	20131011

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 119 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 192 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Milchsäure	13317311	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 154 Spektren von 99 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Milchsäure	11179217	6
Caelo	Milchsäure	11179209	1
Gutenberg-Apotheke	Milchsäure	13317303	2
Caelo	Milchsäure	14112112	2
Caelo	Milchsäure	13317313	1
Caelo	Milchsäure	12142112	12
Caelo	Milchsäure	13020201	17
Caelo	Milchsäure	13020203	5
Caelo	Milchsäure	13317301	19
GEHE	Milchsäure	21021180/2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Milchsäure	13317307	7
Caelo	Milchsäure	13317311	7
Caelo	Milchsäure	13317308	4
Caelo	Milchsäure	14112106	1
Caelo	Milchsäure	14112107	3
Caelo	Milchsäure	14112115	2
Caelo	Milchsäure	2101202	1
Caelo	Milchsäure	17031502	1
Caelo	Milchsäure	913Q-01034	1
Caelo	Milchsäure	5031301	1
Caelo	Milchsäure	11111644	1
Caelo	Milchsäure	10323202	1
Caelo	Milchsäure	9064607	1
Caelo	Milchsäure	11179201	1
v.d.l	Milchsäure	11179207	4
Caelo	Milchsäure	11179214	1
Caelo	Milchsäure	12142101	6
Caelo	Milchsäure	12142102	5
Caelo	Milchsäure	12142104	2
Caelo	Milchsäure	12142108	6
Phoenix	Milchsäure	1214212	1
AHD, 25.11.13	Milchsäure	1302011	1
Gehe	Milchsäure	13020208	6
Caelo	Milchsäure	13020211	12
Caelo	Milchsäure	1309211034	1
Caelo	Milchsäure	130360	1
Caelo	Milchsäure	13317304	3
Caelo	Milchsäure	133173082x	1
Caelo	Milchsäure	20221110-4	1
Caelo	Milchsäure	90646369	1
Noweda	Milchsäure	81302139	1
Caelo	Milchsäure	81302029	1

- 28 137 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 742 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Milchsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	119	0	26 192
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	150	4	28 137

Die Substanz/Substanzgruppe *Milchsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,9580 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	97,4026 % (> 95,4545 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30021	30021	0,00	87,02
30734	30734	0,00	83,50
31436	30734	7,09	81,32

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumlactat-Lösung 50%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30136-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumlactat-Lösung 50%; Natrium lacticum solutum 50%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumlactat-Lö. ...	09258901	30136	20	F 2010 000 094
Caelo	Natriumlactat-Lö. ...	11024003	30247	33	Ar-12-FG-002992-01
Caelo	Natriumlactat-Lö. ...	12027310	30621	80	20120131
Caelo	Natriumlactat-Lö. ...	14039503	31321	40	20140207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 173 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 138 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 139 Spektren von 91 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13111705	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14271901	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	11238706	2
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13111704	7
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13267009	6
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	3041410	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12294605	5
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13330302	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13330305	5
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13330307	2
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14039503	9
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	1414Q03157	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14182902	3
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14182903	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14271904	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14271907	3
Alliance health	Natriumlactat-Lösung 50%	14353205	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumlactat-Lösung 50%	14A21-B10	1
Fagron	Natriumlactat-Lösung 50%	14A21-810-295977	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	11024001	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	507213157	1
Fagron	Natriumlactat-Lösung 50%	14A21-B10-290492	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	11024009	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	11238701	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	11238707	2
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	11238712	3
Euro OTC	Natriumlactat-Lösung 50%	1201037-01	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12027301	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12027303	3
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12027310	3
phönix, 30.08.2012	Natriumlactat-Lösung 50%	12027312	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12180404	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12180406	2
Sanacorp	Natriumlactat-Lösung 50%	12180407	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	1218407	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12294603	6
Noweda	Natriumlactat-Lösung 50%	12294604	8
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12294607	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	12294610	2
Fagron	Natriumlactat-Lösung 50%	12J18-M04	3
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13267001	9
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13267003	4
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13267006	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13267005	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	13330304	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	14011301	1
Sanacorp	Natriumlactat-Lösung 50%	14039508	1
Caelo	Natriumlactat-Lösung 50%	20310511-1	1

- 28 152 Spektren von 229 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 737 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumlactat-Lösung 50%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	173	0	26 138
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	136	3	28 152

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 50%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,5318 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	97,8417 % (> 95,6835 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30136	30136	0,00	35,35
30247	30247	0,00	41,21
30621	30136	5,44	36,44
31321	30136	8,32	38,15

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumlactat-Lösung 60%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30525-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumlactat-Lösung 60%; Natrium lacticum solutum 60%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumlactat-Lö...	1201037-01	30525	40	1507187
Euro OTC	Natriumlactat-Lö...	1201037-01	31703	40	20120224

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumlactat-Lösung 60%	1201037-01	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumlactat-Lösung 60%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumlactat-Lösung 60%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30525	30525	0,00	49,19
31703	30525	4,19	52,60

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nelkenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30858-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nelkenöl; Caryophylli floris aetheroleum; Gewürznelkenöl; Oleum caryophylli

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nelkenöl	12165905	30858	40	20120627
Caelo	Nelkenöl	13334902	31299	40	20131009

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nelkenöl	13334902	31409	40	20131009
Euro OTC	Nelkenöl	1210057-01	31526	40	AR-14-FG-013260-01
Euro OTC	Nelkenöl	1505022	31707	40	0000010252

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 111 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nelkenöl	1210057-01	20
Euro OTC	Nelkenöl	1505022	20

- 25 250 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 180 Spektren von 73 *Apo-Ident*-Kunden aus 74 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nelkenöl	11231706	8
Caelo	Nelkenöl	13334902	6
Caelo	Nelkenöl	11231702	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fischar/Gehe	Nelkenöl	13334905	4
Caelo	Nelkenöl	10272002	3
Caelo	Nelkenöl	11231704	3
Cealo	Nelkenöl	12165905	14
Caelo	Nelkenöl	12380601	5
Caelo	Nelkenöl	12165902	4
Caelo	Nelkenöl	13106501	12
Caelo	Nelkenöl	13106502	3
Caelo	Nelkenöl	13182301	18
Fagron	Nelkenöl	204211969	1
Caelo	Nelkenöl	2091306	1
Caelo	Nelkenöl	2081402	1
Fagron	Nelkenöl	208211969	1
Caelo	Nelkenöl	4061404	1
Caelo	Nelkenöl	6071501	1
Caelo	Nelkenöl	10272012	3
Caelo	Nelkenöl	10272014	2
Anzag 03.07.2012	Nelkenöl	1108015-01	3
Caelo	Nelkenöl	11231703	6
Fagron	Nelkenöl	11K17-N07	2
Caelo	Nelkenöl	11231709	1
phönix 22.01.2013	Nelkenöl	11L21-N07	1
Phönix, 21.12.2012	Nelkenöl	11L21No7	1
Caelo	Nelkenöl	12011502	1
Euro OTC	Nelkenöl	1206012-01	1
Euro OTC	Nelkenöl	1206013-01	8
EuRho	Nelkenöl	1210057-01	3
Euro OTC	Nelkenöl	121005701	1
Caelo	Nelkenöl	121655905	1
Caelo	Nelkenöl	123806012x	1
phönix 14.08.2013	Nelkenöl	12C27-N04	2
Fagron	Nelkenöl	12F01-N01	1
Taoasis	Nelkenöl	130301-110695	2
gehe, 10.01.2013	Nelkenöl	130110	1
Caelo	Nelkenöl	14133602	1
Caelo	Nelkenöl	14243103	1
Caelo	Nelkenöl	14243104	4
Caelo	Nelkenöl	14133603	1
Caelo	Nelkenöl	15051508	1
Caelo	Nelkenöl	15101402	1
Fagron	Nelkenöl	1512211969	1
Caelo	Nelkenöl	17051402	1
Caelo	Nelkenöl	16121305	1
Caelo	Nelkenöl	18071302	1
Caelo	Nelkenöl	18121411	1
Caelo	Nelkenöl	20021308	1
Caelo	Nelkenöl	23051405	1
Caelo	Nelkenöl	23041404	1
Caelo	Nelkenöl	23081402	1
Caelo	Nelkenöl	265130	1
Bombastus	Nelkenöl	265673	1
Bombastus	Nelkenöl	267699	1
Caelo	Nelkenöl	272735	2
Bombastus	Nelkenöl	274829	1
Bombastus	Nelkenöl	274495	1
Caelo	Nelkenöl	28051313	1
Großhandel	Nelkenöl	273462	2
Bombastus	Nelkenöl	273027	1
Caelo	Nelkenöl	28051510	1
Bombastus	Nelkenöl	288127	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Nelkenöl	285572	1
Bombastus	Nelkenöl	288875	1
Caelo	Nelkenöl	294000	2
Caelo	Nelkenöl	30111304	1
Fagron	Nelkenöl	3113Q01969	1
Caelo	Nelkenöl	3613Q01969	1
Euro OTC	Nelkenöl	5210A-01969	1
Taoasis	Nelkenöl	97204	1
Wolf	Nelkenöl	6811	1
Fagron	Nelkenöl	11L21-N07	1
Caelo	Nelkenöl	13182301-3373319042	1

- 28 111 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 711 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nelkenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	26 111
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	165	15	28 111

Die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	91,6667 % (> 90,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30858	31707	3,39	42,68
31299	31707	5,48	38,93
31409	31707	6,69	38,92
31526	31526	0,00	29,70
31707	31707	0,00	40,78

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotin**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31019-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotin; (-)-NICOTIN; Nikotin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Roth	Nicotin	152183017	31019	20	1402687
Roth	Nicotin	194210173	31508	40	1410523

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 251 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 30 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Roth	Nicotin	451178717	10
Roth	Nicotin	194210173	20

- 25 260 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	60	0	26 251
Typ B	0	30	0	25 260
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31019	31019	0,00	37,12
31508	31508	0,00	37,49

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Octyldodecanol**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30867-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Octyldodecanol; Eutanol® G; Octyldodecanolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octyldodecanol	12165509	30867	40	20120711
Caelo	Octyldodecanol	13360010	31330	40	AR-15-FG-000314-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 306 Spektren von 110 *Apo-Ident*-Kunden aus 76 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octyldodecanol	13360010	5
Caelo	Octyldodecanol	13360011	8
Caelo	Octyldodecanol	11060319	2
Caelo	Octyldodecanol	11060312	1
Caelo	Octyldodecanol	3314E-02875	1
Caelo	Octyldodecanol	11369003	7
Caelo	Octyldodecanol	1136017	2
Gehe	Octyldodecanol	11060308	1
Caelo	Octyldodecanol	11369004	3
Caelo	Octyldodecanol	11369012	3
Caelo	Octyldodecanol	11369014	2
Caelo	Octyldodecanol	11369016	6
Caelo	Octyldodecanol	11369017	7
Caelo	Octyldodecanol	11369021	8
Caelo	Octyldodecanol	12091304	1
Caelo	Octyldodecanol	12165506	4
Anzag	Octyldodecanol	12165509	3
phönix, 05.12.2012	Octyldodecanol	12165511	10
Caelo	Octyldodecanol	12165514	4
Caelo	Octyldodecanol	12165515	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Octyldodecanol	12165519	8
Caelo	Octyldodecanol	12165520	8
Caelo	Octyldodecanol	12165521	11
Caelo	Octyldodecanol	13044002	8
Beiersdorf/Anzag	Octyldodecanol	13044007	5
Phönix	Octyldodecanol	13044005	13
Caelo	Octyldodecanol	13044013	14
Caelo	Octyldodecanol	13222003	17
Caelo	Octyldodecanol	13044015	7
Caelo	Octyldodecanol	13044016	11
Phönix	Octyldodecanol	13222008	14
Caelo	Octyldodecanol	13360002	4
Fagron	Octyldodecanol	200714112-2	1
Caelo	Octyldodecanol	26071208	1
Caelo	Octyldodecanol	B11060317	1
Noweda	Octyldodecanol	13360003	6
Caelo	Octyldodecanol	13360005	1
Caelo	Octyldodecanol	13360006	7
Caelo	Octyldodecanol	13360008	2
Caelo	Octyldodecanol	13360009	1
Noweda	Octyldodecanol	13360012	6
Caelo	Octyldodecanol	14130205	3
Caelo	Octyldodecanol	14130207	7
Caelo	Octyldodecanol	14158402	1
Caelo	Octyldodecanol	14371705	1
Caelo	Octyldodecanol	14371706	1
Caelo	Octyldodecanol	14371710	1
Caelo	Octyldodecanol	14371711	2
Caelo	Octyldodecanol	31101416	1
Spangropharm	Octyldodecanol	11060317	2
Fargon	Octyldodecanol	11C14-N14	1
Fargon	Octyldodecanol	11J13-N05	1
Caelo	Octyldodecanol	12011401	1
Sanacorp	Octyldodecanol	12142726	1
Caelo	Octyldodecanol	12111303	1
Caelo	Octyldodecanol	12044009	1
Noweda	Octyldodecanol	1216551	1
Caelo	Octyldodecanol	1265515	1
Fagron	Octyldodecanol	12C21-N03	2
Fagron	Octyldodecanol	12C31-N03	1
Phoenix/Fargon	Octyldodecanol	12J04-N01	2
Caelo	Octyldodecanol	13044004	1
Caelo	Octyldodecanol	13044009	12
Caelo	Octyldodecanol	13044010	5
Sanacorp	Octyldodecanol	13222002	6
Caelo	Octyldodecanol	13222005	2
Fagron	Octyldodecanol	13E07-N03	1
Caelo	Octyldodecanol	2513A-02875	1
Caelo	Octyldodecanol	2xa13360002	1
Fagron	Octyldodecanol	CE11350022	4
Caelo	Octyldodecanol	4113A2875	1
Caelo	Octyldodecanol	1098722	1
Caelo	Octyldodecanol	12165517	1
Caelo	Octyldodecanol	13044040	1
Noweda	Octyldodecanol	21022171/7	1

- 27 985 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 711 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Octyldodecanol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	279	27	27 985

Die Substanz/Substanzgruppe *Octyldodecanol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	91,1765 % (> 90,1961 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30867	31330	4,80	49,03
31330	31330	0,00	49,85

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Parfümöl Vanille
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30665-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Parfümöl Vanille; Oleum vanillae planifoliae; Vanilleöl; Vanille-Parfümöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Parfümöl Vanille	10293212	30665	40	20101020
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31191	40	1403100
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31400	40	20131205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Parfümöl Vanille* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30665	31191	6,44	44,83
31191	31191	0,00	45,88
31400	31191	2,72	45,85

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pasta Cordes®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30633-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pasta Cordes®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ICHTHYOL	Pasta Cordes®	12A008	30633	30	20121017
ICHTHYOL	Pasta Cordes®	13A056	31084	40	1406053

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 377 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 241 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ICHTHYOL	Pasta Cordes®	13A056	60

- 25 230 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pasta Cordes®	13A098	6
ichthyol/Gehe	Pasta Cordes®	12A182	6
ichthyol/Gehe	Pasta Cordes®	13A146	1
Ichthyol/Phönix	Pasta Cordes®	14A025	1
Ichthyol/Gehe	Pasta Cordes®	14A124	1
Ichthyol Ges	Pasta Cordes®	11A069	1
Caelo	Pasta Cordes®	11A206	2
Ichthyol	Pasta Cordes®	12A008	1
Ichthyol/Gehe	Pasta Cordes®	12A043	3
Ichthyol Ges	Pasta Cordes®	12A138	2
Ichthyol	Pasta Cordes®	12A043	1
Ichthyol	Pasta Cordes®	12A182	2
Caelo	Pasta Cordes®	12AD43	1
Cordes/AHD	Pasta Cordes®	13A056	1

- 28 262 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 771 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pasta Cordes®* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	70	0	26 241
Typ B	0	53	7	25 080
Typ C	0	25	4	27 845

Die Substanz/Substanzgruppe *Pasta Cordes®* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9577 %)	88,3333 % (> 83,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4835 %)	86,2069 % (> 75,8621 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30633	31084	6,17	36,11
31084	31084	0,00	35,50

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Permethrin 25% Rezepturkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31177-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Permethrin 25% Rezepturkonzentrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Permethrin 25% R...	S031301.1	31177	40	1405128
Infectopharm	Permethrin 25% R...	S061401.1	31563	40	1508108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	S061101.1	40
Infectopharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	S021201.1	40
Infectopharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	S061401.1	20

- 25 190 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 59 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	4071506	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	2091402	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	9101406	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	11091403	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	5011501	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	14041401	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	20081401	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	17121403	1
infectopharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	23071414	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	25111401	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	28011504	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	31071402	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	6011407	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	8011424	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	11061302	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	21121202	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	25021307	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	23111205	1
InfectoPharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	2510210212011	1
Infectopharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	S0313011	1
Infectopharm	Permethrin 25% Rezepturkonze...	S081202	1

- 28 232 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 758 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	49	51	25 190
Typ C	0	30	29	28 232

Die Substanz/Substanzgruppe *Permethrin 25% Rezepturkonzentrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	49,0000 % (> 46,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	50,8475 % (> 45,7627 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31177	31177	0,00	75,90
31563	31563	0,00	123,99

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Perubalsam, echt**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30862-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Perubalsam, echt; Balsamum peruvianum verum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Perubalsam, echt	12302401	30862	40	20121017
Fagron	Perubalsam, echt	13F13-N04	31293	40	1502255
Caelo	Perubalsam, echt	14223909	31573	40	20140808

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Perubalsam, echt	14223909	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 18 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Perubalsam, echt	12K30-N02	1
Fagron	Perubalsam, echt	9G03-N09	1
Caelo	Perubalsam, echt	11150808	2
Fagron	Perubalsam, echt	11G22-N06	1
Caelo	Perubalsam, echt	12020602	3
Caelo	Perubalsam, echt	12020611	3
Caelo	Perubalsam, echt	12302411	3
Caelo	Perubalsam, echt	13196609	1
Fagron	Perubalsam, echt	12A20-N13	1

- 28 273 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 775 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Perubalsam, echt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	16	2	28 273

Die Substanz/Substanzgruppe *Perubalsam, echt* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30862	31293	17,68	106,89
31293	31293	0,00	114,77
31573	31293	38,68	107,69

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Petroleum, gereinigtes**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31212-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Petroleum, gereinigtes; Gereinigtes Petroleum; Oleum petrae album rectif.; Petroleum album rectif.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Petroleum, gerei...	13146704	31212	40	1403110
Caelo	Petroleum, gerei...	14019607	31387	40	20140124

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Petroleum, gereinigtes	10356508	40
Caelo	Petroleum, gereinigtes	14019607	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Petroleum, gereinigtes	14242201	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	11379102	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	12173101	2
Caelo	Petroleum, gereinigtes	13086402	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	13146702	2
Caelo	Petroleum, gereinigtes	13303603	2
Caelo	Petroleum, gereinigtes	11198403	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	14019602	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	14130105	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	15035705	1
Caelo	Petroleum, gereinigtes	12173103	1

- 28 277 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 774 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Petroleum, gereinigtes* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	7	7	28 277

Die Substanz/Substanzgruppe *Petroleum, gereinigtes* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4902 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31212	31212	0,00	36,55
31387	31212	4,56	36,29

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pfefferminzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30856-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum menthae piperitae dopp. rectific.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004.01	<i>Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident</i>

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pfefferminzöl	12114206	30856	40	20120424
Euro OTC	Pfefferminzöl	1312009-01	31294	40	20140130
Caelo	Pfefferminzöl	13303915	31410	40	1502136

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 166 Spektren von 94 *Apo-Ident*-Kunden aus 82 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pfefferminzöl	13/04-N10	1
Bombastus	Pfefferminzöl	289675	1
Fagron	Pfefferminzöl	13A10-N08	4
Bombastus	Pfefferminzöl	279930	3
Fagron	Pfefferminzöl	13I04-N01	2
Anzag	Pfefferminzöl	11G19N07	1
Fagron	Pfefferminzöl	11g19-n07	1
Fiebig	Pfefferminzöl	21022172/1	1
Bombastus	Pfefferminzöl	275481	2
Bombastus	Pfefferminzöl	274804	1
Caelo	Pfefferminzöl	13241303	4
Hedinger/Gehe	Pfefferminzöl	13105801	5
Caelo	Pfefferminzöl	13303912	2
Caelo	Pfefferminzöl	13303915	7
Caelo	Pfefferminzöl	13303903	3
Caelo	Pfefferminzöl	14150214	2
Caelo	Pfefferminzöl	14150220	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Pfefferminzöl	13486-116309	1
Bombastus	Pfefferminzöl	283734	1
Bombastus	Pfefferminzöl	283491	3
Caelo	Pfefferminzöl	20111417	1
Fagron	Pfefferminzöl	285571	1
Bombastus	Pfefferminzöl	292472	1
Bombastus	Pfefferminzöl	286204	2
Bombastus	Pfefferminzöl	290301	1
Bombastus	Pfefferminzöl	1001311995	1
Bio-Diät / Phönix	Pfefferminzöl	20553	1
Caelo	Pfefferminzöl	10235317	1
Euro OTC	Pfefferminzöl	110800801	1
Caelo	Pfefferminzöl	11071312	1
Caelo	Pfefferminzöl	11124709	2
Phönix	Pfefferminzöl	11124710	4
Caelo	Pfefferminzöl	11287407	5
Caelo	Pfefferminzöl	11287416	7
Caelo	Pfefferminzöl	11287421	2
Fagron	Pfefferminzöl	11A05-N02	1
Fagron	Pfefferminzöl	11C14-N06	1
Fagron	Pfefferminzöl	11F09-N12	1
Fagron	Pfefferminzöl	11G19-N07	2
Caelo	Pfefferminzöl	12020803	1
Fagron	Pfefferminzöl	12/19-N09	1
Caelo	Pfefferminzöl	12020812	1
Caelo	Pfefferminzöl	12020815	1
Caelo	Pfefferminzöl	12114206	16
Caelo	Pfefferminzöl	12114219	4
Caelo	Pfefferminzöl	12114225	13
Caelo	Pfefferminzöl	12114224	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pfefferminzöl	12184601	2
Fagron	Pfefferminzöl	12D10-N04	2
Euro OTC	Pfefferminzöl	1303015-01	1
Caelo	Pfefferminzöl	13105306	1
Caelo	Pfefferminzöl	13105905	3
Caelo	Pfefferminzöl	1324302	1
Caelo	Pfefferminzöl	13241306	1
Caelo	Pfefferminzöl	13303904	1
Caelo	Pfefferminzöl	13318201	1
Fagron	Pfefferminzöl	13A10N08	1
Fagron	Pfefferminzöl	13i04-N10	1
Caelo	Pfefferminzöl	20151112-6	1
Bombastus	Pfefferminzöl	269560	2
Fagron	Pfefferminzöl	267849	1
Fagron	Pfefferminzöl	250214PJK02	1
Fagron	Pfefferminzöl	13A10-N8	1
Anzag ek:13.70EUR 15.08.12	Pfefferminzöl	270566	1
Phönix 10.01.13	Pfefferminzöl	273025	1
Bombastus	Pfefferminzöl	277504	3
Sanacorp	Pfefferminzöl	280894	1
AHD, 29.11.13	Pfefferminzöl	282542	1
Taoasis	Pfefferminzöl	501319-105273	1
Taoasis	Pfefferminzöl	512777-107965	1
Taoasis	Pfefferminzöl	515574-107811	1
Taoasis	Pfefferminzöl	525728-109630	1
Taoasis GmbH	Pfefferminzöl	534640-110874	1
Taoasis	Pfefferminzöl	539490-111157	2
Taoasis	Pfefferminzöl	548992-112346	1
Caelo	Pfefferminzöl	688901	2
Bombastus	Pfefferminzöl	80312004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pfefferminzöl	8574769	1
Sensient	Pfefferminzöl	C9982	1

- 28 125 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 705 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pfefferminzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	137	29	28 125

Die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	82,5301 % (> 80,7229 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30856	31410	11,92	47,12
31294	31410	26,82	44,72
31410	31410	0,00	48,74

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Phytomenadion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30747-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phytomenadion; Phytomenadionum; Vitamin K1

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phytomenadion	12H31-N02	30747	40	1405178
Fagron	Phytomenadion	14I02-B04-301537	31621	40	20141210

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phytomenadion	14I02-B04-301537	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Merck	Phytomenadion	EH14000190	1
Fagron	Phytomenadion	13D26-B07-286714	1
Merck	Phytomenadion	EH13000590	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 782 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phytomenadion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Phytomenadion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30747	30747	0,00	86,53
31621	30747	4,91	83,96

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Polihexanid-Lösung 20%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30596-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Polihexanid-Lösung 20%; Polihexanidi solutio 20 %; Solutio Polyhexanidi 20 %

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Polihexanid-Lösu...	12A04-N06	30596	40	20120123
Fagron	Polihexanid-Lösu...	13H05-N04	31180	40	1403256
Fagron	Polihexanid-Lösu...	13K29-B30-288935	31571	40	20131217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13K29-B30-288935	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 57 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Polihexanid-Lösung 20%	13351M28	2
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13H05-N04	7
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13K29-B30	1
GEHE 14.04.2014	Polihexanid-Lösung 20%	13K29-B30_288934	1
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13K29-B30-288934	4
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13K29-B30-288938	4
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	14F25-B06	1
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	14F25-B06-296292	6
Caelo	Polihexanid-Lösung 20%	14F25-B06-296291	2
Fragon/Phönix	Polihexanid-Lösung 20%	14F25-B06-300092	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	14GR132285	1
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	12k20-n01	2
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	11GR180545	1
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	18071501	1
Caelo	Polihexanid-Lösung 20%	14F25-B06-300093	1
Caelo	Polihexanid-Lösung 20%	12GR227646	1
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	12K20-N01	7
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	12A04-N06	1
Caelo	Polihexanid-Lösung 20%	12K20N01	1
B.Braun / Gehe	Polihexanid-Lösung 20%	13103M18	3
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13H05-N01	6
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	13H05-No4	1
Phytocomm	Polihexanid-Lösung 20%	27803278	1
Fagron	Polihexanid-Lösung 20%	12D27-N07	1

- 28 234 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 761 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polihexanid-Lösung 20%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	57	0	28 234

Die Substanz/Substanzgruppe *Polihexanid-Lösung 20%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	100,0000 % (> 89,4737 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30596	31180	15,47	29,80
31180	31180	0,00	27,96
31571	31180	7,76	30,81

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Polyol-Fettsäure-Ester
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30755-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Polyol-Fettsäure-Ester; Cetiol® HE

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Polyol-Fettsäure...	11162809	30755	40	20110616
Caelo	Polyol-Fettsäure...	13292302	31179	40	1402589
Caelo	Polyol-Fettsäure...	13357702	31366	40	20131112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	zu erfassen	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 18 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	11162811	1
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	11081403	1
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	11162809	1
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	12361808	2
GEHE	Polyol-Fettsäure-Ester	12361804	3
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	13158902	2
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	13158903	5
Caelo	Polyol-Fettsäure-Ester	13292302	3

- 28 273 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 777 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polyol-Fettsäure-Ester* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	18	0	28 273

Die Substanz/Substanzgruppe *Polyol-Fettsäure-Ester* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30755	31179	6,01	15,69
31179	31179	0,00	17,90
31366	31179	6,17	17,94

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)**
Berichtsdatum **18.03.2016**
Berichtsnummer **30395-2016-03-18**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat; Cremophor® EL; Macrogol-1500-glycerolricinoleat; Macrogolglyceroli ricinoleas; Macrogolglycerolricinoleat; Poloxyaethylenglycerinum triricinoleinicum 35; Polysorbat 80; Polysorbatum 80; Tween® 80

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Polysorbat 80	11179606	30395	40	AR-12-FG-007224-01
Fagron	Macrogolglycerol...	12E29-N02	30766	60	20120612

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Polysorbat 80	12116009	30893	80	20120427
Fagron	Macrogolglycerol...	12H08-N01	31015	40	20120827
Caelo	Polysorbat 80	13372015	31325	40	AR-15-FG-008176-01
Caelo	Macrogolglycerol...	13272708	31368	39	1505503

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 299 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 012 Spektren aus insgesamt 609 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Polysorbat 80	91048209	40
Caelo	Polysorbat 80	12116009	10
Caelo	Macrogolglycerolricinoleat	12318612	40

- 25 200 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 382 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 101 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogolglycerolricinoleat	13B08-N03	2
Fagron	Macrogolglycerolricinoleat	44242575L0	1
Fagron	Macrogolglycerolricinoleat	13E13-N11	2
Fagron	Macrogolglycerolricinoleat	13B08-No3	1
Caelo	Polysorbat 80	12315324	1
Caelo	Polysorbat 80	12315328	7
Caelo	Polysorbat 80	13152216	12
Caelo	Polysorbat 80	13152223	4
Caelo	Polysorbat 80	13152218	1
Caelo	Polysorbat 80	13372012	1
Caelo	Polysorbat 80	13372015	2
Caelo	Polysorbat 80	14190316	2
Caelo	Polysorbat 80	14190317	1
Caelo	Polysorbat 80	14190306	1
Caelo	Polysorbat 80	18081502	1
Caelo	Polysorbat 80	15121404	1
Fagron	Polysorbat 80	908ND3714	1
Fargon	Polysorbat 80	10114N07	1
Caelo	Polysorbat 80	11179606	1
Caelo	Polysorbat 80	10235202	1
Caelo	Polysorbat 80	11179618	1
Caelo	Polysorbat 80	11347907	3
Caelo	Polysorbat 80	12116005	5
Caelo	Polysorbat 80	11347909	1
Fagron	Polysorbat 80	11L22-N12	1
Caelo	Polysorbat 80	12116009	6
Caelo	Polysorbat 80	12116013	6
Caelo	Polysorbat 80	123125308	1
Caelo	Polysorbat 80	12315305	1
Caelo	Polysorbat 80	12116014	1
Caelo	Polysorbat 80	12315308	7
Caelo	Polysorbat 80	12315317	7
Fagron	Polysorbat 80	12K05-N04	5
Caelo	Polysorbat 80	13152219	1
Noweda	Polysorbat 80	13A10-N03	3
Krieger	Polysorbat 80	131522232x	1
Caelo	Polysorbat 80	20210312-2	1
Fagron	Polysorbat 80	13C19N01	1
Caelo	Polysorbat 80	21061301	1
Caelo	Polysorbat 80	27111308	1
Fagron	Polysorbat 80	12D02-N02	1
Caelo	Polysorbat 80	3213E2527	1

- 28 190 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 744 Chargen von 305 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80* / *Macrogolglycerolricinoleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polysorbat 80* / *Macrogolglycerolricinoleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergeb-

nisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	299	0	26 012
Typ B	0	90	0	25 200
Typ C	0	101	0	28 190

Die Substanz/Substanzgruppe *Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 97,9933 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	100,0000 % (> 94,0594 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30395	30395	0,00	20,39
30766	31368	3,16	32,07
30893	31325	4,93	20,54
31015	31368	4,68	33,54
31325	31325	0,00	22,21
31368	31368	0,00	31,93

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30620-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propolis-Flüssig. ...	11220406	30620	40	20110829
Caelo	Propolis-Flüssig. ...	13347602	31195	40	1404589
Caelo	Propolis-Flüssig. ...	13347606	31458	40	20131030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propolis-Flüssigextrakt 10% ...	11220411	40
Caelo	Propolis-Flüssigextrakt 10% ...	13347606	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propolis-Flüssigextrakt 10% ...	13347601	1
Caelo	Propolis-Flüssigextrakt 10% ...	12086102	1
Caelo	Propolis-Flüssigextrakt 10% ...	12086105	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 782 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30620	31195	3,40	20,42
31195	31195	0,00	20,97
31458	31195	5,20	21,45

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propylenglycol**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30872-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propylenglycol; Propylenglycolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propylenglycol	12372405	30872	40	20130107
Henry Lamotte	Propylenglycol	0123095	30920	40	1502554
Caelo	Propylenglycol	14346604	31663	40	1508143

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propylenglycol	14051802	40
Caelo	Propylenglycol	14346604	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 763 Spektren von 171 *Apo-Ident*-Kunden aus 189 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propylenglycol	12J04-N06	13
Caelo	Propylenglycol	12169803	9
Caelo	Propylenglycol	1071502	1
Henry Lamotte/Phoenix	Propylenglycol	123095	45
Caelo	Propylenglycol	1113102	1
Caelo	Propylenglycol	8051503	1
Fagron	Propylenglycol	1314Q2110	1
Caelo	Propylenglycol	13256705	13
Fagron	Propylenglycol	1304C009	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propylenglycol	12071403	1
Caelo	Propylenglycol	13111405	1
Fagron	Propylenglycol	1304C009-281100	3
Caelo	Propylenglycol	13256704	14
Caelo	Propylenglycol	13256707	10
Caelo	Propylenglycol	13256706	9
Caelo	Propylenglycol	13256708	6
Caelo	Propylenglycol	13256709	10
Fagron	Propylenglycol	13E22-B03	5
Fagron	Propylenglycol	13E22-B03-283450	17
Fagron	Propylenglycol	13G09-B01-283456	10
Fagron	Propylenglycol	13G09B01283456	1
Caelo	Propylenglycol	13G09-B01283456	1
Gehe	Propylenglycol	1401010-01	3
Fagron	Propylenglycol	1405003-01	1
Caelo	Propylenglycol	14051802	7
Caelo	Propylenglycol	14051803	3
Caelo	Propylenglycol	14051804	5
Caelo	Propylenglycol	14051805	5
Caelo	Propylenglycol	14070302	1
Caelo	Propylenglycol	14113102	6
Euro OTC	Propylenglycol	1408020-01	2
Caelo	Propylenglycol	14113103	2
Caelo	Propylenglycol	14113105	3
Caelo	Propylenglycol	14248702	2
Caelo	Propylenglycol	14248703	5
Caelo	Propylenglycol	14248704	3
Caelo	Propylenglycol	14248707	3
Caelo	Propylenglycol	14248706	1
Caelo	Propylenglycol	1428706	1
Euro OTC	Propylenglycol	14346602	3
Caelo	Propylenglycol	14346603	3
Caelo	Propylenglycol	14346607	2
Caelo	Propylenglycol	14346609	3
Fagron	Propylenglycol	14A09-B04	1
Gehe	Propylenglycol	14A09-B04-289597	6
Euro OTC	Propylenglycol	1501013-01	1
Fagron	Propylenglycol	14C05-B02-295787	1
Fagron	Propylenglycol	14A09-B04-289599	1
Fagron	Propylenglycol	14C05B02295787	1
Caelo	Propylenglycol	15081501	1
Caelo	Propylenglycol	15181601	1
Fagron	Propylenglycol	18061311	1
Fagron	Propylenglycol	15A07-B04-302969	1
Caelo	Propylenglycol	17041501	1
Caelo	Propylenglycol	27091402	2
Caelo	Propylenglycol	16021506	1
Caelo	Propylenglycol	28071503	1
Fagron	Propylenglycol	18061321	2
Caelo	Propylenglycol	26041402	1
Caelo	Propylenglycol	26021320	5
Bombastus	Propylenglycol	286382	2
Bombastus	Propylenglycol	289078	1
Caelo	Propylenglycol	29091403	1
Bombastus	Propylenglycol	291103	1
Bombastus	Propylenglycol	293947	3
Caelo	Propylenglycol	31256708	1
Bombastus	Propylenglycol	295111	1
Caelo	Propylenglycol	4248702	1
Fagron	Propylenglycol	5671401	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Propylenglycol	265358	1
Caelo	Propylenglycol	83/2014	1
Bombastus	Propylenglycol	268295	1
Bombastus	Propylenglycol	270359	1
Caelo	Propylenglycol	113Q-02110	1
Lamotte 004	Propylenglycol	122882	4
Lamotte	Propylenglycol	122690	1
Caelo	Propylenglycol	2101302	1
Caelo	Propylenglycol	5061201	1
Hedinger	Propylenglycol	29625B	1
Hedinger	Propylenglycol	29595B	2
Caelo	Propylenglycol	6021301	1
Henry Lamotte Oils	Propylenglycol	7021401	1
Caelo	Propylenglycol	70214PJK02	1
Fagron	Propylenglycol	9051220	3
Caelo	Propylenglycol	611211	1
Fagron	Propylenglycol	9031321	1
Fagron	Propylenglycol	8121120	1
Caelo	Propylenglycol	11021404	1
Euro OTC	Propylenglycol	1109015-01	1
Caelo	Propylenglycol	10274305	1
Caelo	Propylenglycol	10371307	1
Noweda	Propylenglycol	1112004-01	2
Caelo	Propylenglycol	11125804	1
Caelo	Propylenglycol	11300502	1
Caelo	Propylenglycol	11125811	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Propylenglycol	11300505	1
Gehe	Propylenglycol	11300506	6
Euro OTC	Propylenglycol	1136HH9041	1
Phönix	Propylenglycol	1130505	1
Caelo	Propylenglycol	11372005	3
Caelo	Propylenglycol	11372006	15
Caelo	Propylenglycol	11372007	13
Noweda	Propylenglycol	11372009	5
Caelo	Propylenglycol	11372010	6
Caelo	Propylenglycol	11372011	3
Fagron	Propylenglycol	11H04-N01	3
v.d.l	Propylenglycol	11h04-n01	2
Euro OTC	Propylenglycol	11C07-N06	1
Fagron	Propylenglycol	11F10-N04	1
Fagron	Propylenglycol	11K28-N01	10
Fagron	Propylenglycol	11L22-N14	6
Noweda	Propylenglycol	12030801	1
Euro OTC	Propylenglycol	1206038-01	3
Caelo	Propylenglycol	12088205	2
Euro OTC	Propylenglycol	120603801	1
Caelo	Propylenglycol	12088206	6
Caelo	Propylenglycol	12088207	16
Caelo	Propylenglycol	1208827	1
Fagron	Propylenglycol	120C004-277798	1
Eigenherstellung	Propylenglycol	120912PML01	1
Caelo	Propylenglycol	12100907	1
Caelo	Propylenglycol	12111304	1
Anzag 25.01.2013	Propylenglycol	12169802	20
Caelo	Propylenglycol	12169804	3
Caelo	Propylenglycol	12372403	6
Caelo	Propylenglycol	12372404	14
Caelo	Propylenglycol	12372405	17
Fagron	Propylenglycol	12C06-N04	6
Fagron	Propylenglycol	12G13-N07	25

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propylenglycol	12g13-n07	3
Fagron	Propylenglycol	12G13-N07	3
Fagron	Propylenglycol	12G13-No7	1
Gehe	Propylenglycol	12K13-N05	16
Fagron	Propylenglycol	12k13-n05	2
Fagron	Propylenglycol	1301C004	3
Fagron	Propylenglycol	1301C003	1
Fagron	Propylenglycol	1301C004-277798	16
EuRho	Propylenglycol	1302002-01	13
Euro OTC	Propylenglycol	130200201	2
Fagron	Propylenglycol	1304C009-28	1
Fagron	Propylenglycol	1304C010	7
Fagron	Propylenglycol	1304C-010	1
Gehe	Propylenglycol	1304C010-281099	16
Fagron	Propylenglycol	1304C010281099	1
Fagron	Propylenglycol	1304C010	1
Euro OTC	Propylenglycol	1307021-01	3
Caelo	Propylenglycol	13071303	1
Caesar/Noweda	Propylenglycol	13100906	8
Caelo	Propylenglycol	13100907	19
Caelo	Propylenglycol	13100908	27
Caesar /phönix	Propylenglycol	13167003	25
Noweda	Propylenglycol	1313HH9041	1
Caelo	Propylenglycol	13167004	17
Caelo	Propylenglycol	13167005	1
Caelo	Propylenglycol	13167006	8
Fagron	Propylenglycol	13E22B0328345	1
Caelo	Propylenglycol	150771	1
Fagron	Propylenglycol	18081121	3
Caelo	Propylenglycol	18041302	1
Caelo	Propylenglycol	1804212110	1
Fischbar	Propylenglycol	18091201	1
Fagron	Propylenglycol	181013prop	1
Caelo	Propylenglycol	19041307	1
Caelo	Propylenglycol	20071201	1
Caelo	Propylenglycol	20111203	1
Fagron	Propylenglycol	2112212110	1
Fagron	Propylenglycol	24041221	9
Caelo	Propylenglycol	20140612-6	1
Caelo	Propylenglycol	24121301	1
Caelo	Propylenglycol	25011302	1
Caelo	Propylenglycol	25031301	1
Caelo	Propylenglycol	26061302	1
Alliance Healthcare	Propylenglycol	272684	1
Bombastus	Propylenglycol	277548	4
Bombastus	Propylenglycol	281569	3
Caelo	Propylenglycol	28021301	1
Bombastus	Propylenglycol	283937	1
Caelo	Propylenglycol	42488055	1
Caelo	Propylenglycol	31051317	1
Caelo	Propylenglycol	11300504	1
Anzag	Propylenglycol	12G13N07	1
Caelo	Propylenglycol	1301c004	2
Fagron	Propylenglycol	1301C004-0005	1
Fagron	Propylenglycol	1304c010-281099	1
Fagron	Propylenglycol	1304c009-281100	1
Fagron	Propylenglycol	o903132121	1

- 27 528 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 599 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propylenglycol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	715	48	27 528

Die Substanz/Substanzgruppe *Propylenglycol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	93,7090 % (> 93,3159 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30872	31663	3,38	22,62
30920	30920	0,00	21,63
31663	31663	0,00	24,55

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Psorisol Basiscreme Audor®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31109-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Psorisol Basiscreme Audor®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor	Psorisol Basiscr. ...	AP101943PB	31109	40	1404015
Audor	Psorisol Basiscr. ...	AP101943PB	31233	40	20130522

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 153 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor	Psorisol Basiscreme Audor®	AP102640PB	40
Audor	Psorisol Basiscreme Audor®	AP45001.2 PB	60
k.A.	Psorisol Basiscreme Audor®	AP101943_PB	12
k.A.	Psorisol Basiscreme Audor®	AP101943PB	41

- 25 137 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	101943	1
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	AP101943PB	3
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	102844	1
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	AP11943PB	1
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	102891	1
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	AP100472PB	1
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	102891PB	1
Audor Pharma	Psorisol Basiscreme Audor®	Ap102891PB	1
Anzag	Psorisol Basiscreme Audor®	AP102891PB	2

- 28 279 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 776 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Psorisol Basiscreme Audor®* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	134	19	25 137
Typ C	0	4	8	28 279

Die Substanz/Substanzgruppe *Psorisol Basiscreme Audor®* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	87,5817 % (> 85,6209 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4903 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31109	31109	0,00	21,35
31233	31109	3,40	24,29

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rechtsdrehende Milchsäure 20%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30740-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rechtsdrehende Milchsäure 20%; Acidum L (+)-lacticum 20%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Rechtsdrehende M...	12105501	30740	40	1405101
Caelo	Rechtsdrehende M...	15113303	31720	40	20150622

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rechtsdrehende Milchsäure 20%	15113303	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rechtsdrehende Milchsäure 20%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die

folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Rechtsdrehende Milchsäure 20%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30740	30740	0,00	26,32
31720	30740	3,66	24,86

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rizinusöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30432-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rizinusöl; Oleum ricini; Ricini oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Rizinusöl bzw. Rizol-Rohstoff: Rizinusöl und Rizol (mit Sauerstoff angereichertes Rizinusöl) sind spektral nicht (sicher) voneinander zu unterscheiden.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
zu erfassen	Rizinusöl	00266593	30432	40	AR-12-FG-010443-01
Caelo	Rizinusöl	12114603	30741	40	20120504
Caelo	Rizinusöl	14020104	31343	40	AR-15-FG-005211-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 886 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Rizinusöl	1109001-01	40
Caelo	Rizinusöl	12149306	40

- 25 210 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 430 Spektren von 132 *Apo-Ident*-Kunden aus 124 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rizinusöl	11359502	1
GEHE	Rizinusöl	11359507	2
Euro OTC	Rizinusöl	121008-01	1
Caelo	Rizinusöl	12114603	2
Caelo	Rizinusöl	12114605	4
Caelo	Rizinusöl	12114606	2
Phönix	Rizinusöl	1212008-01	5
Euro OTC	Rizinusöl	1212008-02	2
Caelo	Rizinusöl	12270106	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rizinusöl	12270108	2
Fagron	Rizinusöl	12H29-N04	2
Euro OTC	Rizinusöl	1304013-02	6
Euro OTC	Rizinusöl	1304013-01	9
Caelo	Rizinusöl	13096304	9
Euro OTC	Rizinusöl	1308019-01	8
Caelo	Rizinusöl	13134604	8
Caelo	Rizinusöl	13134609	8
gehe 25.07.2013	Rizinusöl	275937	11
Fagron	Rizinusöl	13C08-N08	1
Caelo	Rizinusöl	278661	14
Euro OTC	Rizinusöl	3413U03553	1
Fargon /12.07.2013 / No...	Rizinusöl	13D29-N01	2
Euro OTC	Rizinusöl	1412006-02	2
Caelo	Rizinusöl	290212	3
Anzag	Rizinusöl	5334001	13
Noweda / Henry Lamotte	Rizinusöl	123384	9
Bombastus	Rizinusöl	273390	6
Euro OTC	Rizinusöl	1206039-01	5
Lamotte	Rizinusöl	123812	15
Caelo	Rizinusöl	12149306	6
Caelo	Rizinusöl	12121307	1
Caelo	Rizinusöl	12318204	1
Caelo	Rizinusöl	13043601	8
Caelo	Rizinusöl	13065405	21
Caelo	Rizinusöl	22051303	1
Caelo	Rizinusöl	22071302	1
Bombastus	Rizinusöl	273882	6
Bombastus	Rizinusöl	275938	14
Bombastu-Werke AG/Gehe	Rizinusöl	278660	5
Bombastus	Rizinusöl	280791	10
Bombastus	Rizinusöl	281943	7
Caelo	Rizinusöl	30031302	1
phö	Rizinusöl	5450801	34
Caelo	Rizinusöl	13134603-3417310103	1
Caelo	Rizinusöl	13134608-3438311151	1
Gutenberg-Apotheke	Rizinusöl	281944	6
Caelo	Rizinusöl	13196313	8
Caelo	Rizinusöl	13G29-B01	1
Caelo	Rizinusöl	1091505	1
Lamotte/Sanacorp	Rizinusöl	124189	9
lamotte/Gehe	Rizinusöl	124637	2
Hedinger	Rizinusöl	125162	3
gehe	Rizinusöl	6861795	2
Fagron	Rizinusöl	127170	1
Caelo	Rizinusöl	10021402	1
Caelo	Rizinusöl	6051411	1
Euro OTC	Rizinusöl	128224	2
Lamotte/gehe	Rizinusöl	1241892	1
Euro OTC	Rizinusöl	1014A03553	1
Fagron	Rizinusöl	13/27-B01-287857	1
Großhandel	Rizinusöl	1308019-02	1
Caelo	Rizinusöl	131344604	1
Caelo	Rizinusöl	13134603	3
Caelo	Rizinusöl	13134608	5
Caelo	Rizinusöl	13174505	1
Caelo	Rizinusöl	13174507	1
Caelo	Rizinusöl	13196308	1
Caelo	Rizinusöl	13196309	3
Fagron	Rizinusöl	13I27-B01-287858	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Rizinusöl	13L27B01287857	1
Caelo	Rizinusöl	14020106	2
Caelo	Rizinusöl	14020108	3
Caelo	Rizinusöl	14020109	2
Euro OTC	Rizinusöl	1403024-01	1
Euro OTC	Rizinusöl	1403024-02	3
Caelo	Rizinusöl	14058810	3
Eur	Rizinusöl	1407053-01	1
Euro OTC	Rizinusöl	1412006-01	1
Caelo	Rizinusöl	14181102	1
Caelo	Rizinusöl	14181103	1
Caelo	Rizinusöl	14199501	2
Caelo	Rizinusöl	14199502	2
Caelo	Rizinusöl	14199602	1
Caelo	Rizinusöl	14199603	1
Caelo	Rizinusöl	14199604	1
Caelo	Rizinusöl	14199609	1
Caelo	Rizinusöl	1420106	1
Caelo	Rizinusöl	18021505	1
Caelo	Rizinusöl	24101402	1
Caelo	Rizinusöl	26041403	1
Caelo	Rizinusöl	28051512	1
Bombastus	Rizinusöl	283620	5
Bombastus	Rizinusöl	284505	4
GEHE 17.07.2014	Rizinusöl	285757	1
Bombastus	Rizinusöl	285801	3
Bombastus	Rizinusöl	287167	5
Bombastus	Rizinusöl	288126	3
Bombastus	Rizinusöl	288638	3
Bombastus	Rizinusöl	288639	3
Bombastus	Rizinusöl	290213	4
Bombastus	Rizinusöl	292409	1
Caelo	Rizinusöl	30031504	1
Eurho / Sanacorp	Rizinusöl	121008-02	1
Caelo	Rizinusöl	12270111	2
Euro OTC	Rizinusöl	126279	1
Fagron	Rizinusöl	12D04-N09	2
Euro OTC	Rizinusöl	13071301	1
Euro OTC	Rizinusöl	1513A03553	2
Euro OTC	Rizinusöl	3313U-03553	1
Euro OTC	Rizinusöl	3513I-03553	1
Caelo	Rizinusöl	269565	1
Bombastus	Rizinusöl	268877	1
Bombastus	Rizinusöl	271753	2
Bombastus	Rizinusöl	273389	1
Caelo	Rizinusöl	272591	2
Phoenix 21.03.13	Rizinusöl	273881	4
Caelo	Rizinusöl	11359508	1
Euro OTC	Rizinusöl	1202041-01	1
Caelo	Rizinusöl	12071107	1
Euro OTC	Rizinusöl	1206039-02	1
Lamotte	Rizinusöl	5188401	1
Noweda / Henry Lamotte	Rizinusöl	5280301	2
Bombastus	Rizinusöl	60082103	1

- 27 861 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 685 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rizinusöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	80	0	25 210
Typ C	0	426	4	27 778

Die Substanz/Substanzgruppe *Rizinusöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4875 %)	99,0698 % (> 98,3721 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30432	30432	0,00	45,25
30741	31343	5,83	45,83
31343	31343	0,00	49,40

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Rosenöl (echt / künstlich)**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30111-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Rosenöl (echt / künstlich); Oleum rosae (verum / artificiale)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Rosenöl (echt / ...	09D21-N01	30111	40	I 2009 000 353
Caelo	Rosenöl (echt / ...	09185909	30209	39	20090629
Caelo	Rosenöl (echt / ...	12164308	31021	40	1502254
Caelo	Rosenöl (echt / ...	11287117	31022	40	20111011

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Rosenöl (echt / ...	13J17-B01	31290	40	1507614
Caelo	Rosenöl (echt / ...	13335012	31301	20	20131009
Caelo	Rosenöl (echt / ...	13252710	31412	40	1502252
Caelo	Rosenöl (echt / ...	13335012	31425	40	20131009

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 299 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 012 Spektren aus insgesamt 608 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 85 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	09D21-N01	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	09185909	4
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	13335012	20
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	13335012	60

- 25 205 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 51 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	11287117	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	11287114	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	7091301	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	12C19-N05	4
Fargon	Rosenöl (echt / künstlich)	12H16-B01-286704	6
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	12G25-N02	8
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	13C21-N04	7
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	13252723	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	12G25-N01	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	11287123	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	12H16-B01	2
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	13J17-B01	2
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	13C21-N074	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	13J17-B01-293574	2
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	13252701	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	17101412	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	13J17-B01-296955	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	19011502	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	12164306	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	11178601	1
Caelo	Rosenöl (echt / künstlich)	13044608	2
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	11E04-N04	1
FARGON	Rosenöl (echt / künstlich)	12c19-n05	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	11H05-N02	1
Fagron	Rosenöl (echt / künstlich)	698884	2

- 28 240 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 760 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosenöl (echt / künstlich)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	299	0	26 012
Typ B	0	85	0	25 205
Typ C	0	46	5	28 240

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosenöl (echt / künstlich)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 97,9933 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	90,1961 % (> 84,3137 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30111	30111	0,00	301,68
30209	31021	8,75	70,72
31021	31021	0,00	70,78
31022	31412	9,37	48,94
31290	31290	0,00	311,94
31301	31021	10,84	69,20
31412	31412	0,00	46,09
31425	31021	8,13	69,24

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosmarinöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30875-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosmarinöl; Oleum rosmarini; Rosmarini aetheroleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Rosmarinöl	12E08-N05	30875	40	1502124
Euro OTC	Rosmarinöl	1303016-01	31311	40	1502125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 80 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rosmarinöl	12246501	5
Caelo	Rosmarinöl	12246517	1
Bergland/Sanacorp	Rosmarinöl	C301101-3448311132	1
Fagron	Rosmarinöl	13B18-N01	2
Bombastus	Rosmarinöl	273724	3
Caelo	Rosmarinöl	11031402	1
Caelo	Rosmarinöl	12246520	2
Frey & Lau GmbH/Phoenix	Rosmarinöl	13/19-B04-293575	1
Fagron	Rosmarinöl	13I19-B04-293577	1
Euro OTC	Rosmarinöl	130801401	2
Caelo	Rosmarinöl	18091402	1
Bombastus	Rosmarinöl	278770	1
Caelo	Rosmarinöl	31031502	1
Caelo	Rosmarinöl	3091206	1
Caelo	Rosmarinöl	10374817	2
Caelo	Rosmarinöl	4101301	1
Caelo	Rosmarinöl	11287208	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PVL	Rosmarinöl	491212	1
Caelo	Rosmarinöl	11287211	7
Noweda	Rosmarinöl	11287211ui	1
Fagron	Rosmarinöl	11K21-N05	3
Caelo	Rosmarinöl	1209034-01	2
Taoasis	Rosmarinöl	121217-110772	1
Caelo	Rosmarinöl	12236401	1
Anzag 12.03.13 ek: 7,37EUR	Rosmarinöl	12246508	6
AHD , 03.09.13	Rosmarinöl	12246515	5
Fagron	Rosmarinöl	12E08-N05	2
Gehe 14.06.2013	Rosmarinöl	12G12-N12	1
Fagron	Rosmarinöl	13/19-B04-287289	1
Taoasis GmbH	Rosmarinöl	130815-113178	1
Euro OTC	Rosmarinöl	1303016-01	1
Fagron	Rosmarinöl	13A28-N03	5
Bombastus	Rosmarinöl	268648	1
Caelo	Rosmarinöl	273098	1
Bombastus	Rosmarinöl	278907	2
phönix 14.08.2013	Rosmarinöl	275963	2
Taoasis GmbH	Rosmarinöl	3231016-115522	1
Caelo	Rosmarinöl	28051309	1
Caelo	Rosmarinöl	279984	1
Taoasis GmbH	Rosmarinöl	7028-105285	1
Fagron	Rosmarinöl	693655-N12	1

- 28 211 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 744 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosmarinöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	74	6	28 211

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarinöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30875	30875	0,00	24,70
31311	31311	0,00	25,11

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbeiöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30578-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Oleum salviae; Salvia officinalis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Salbeiöl	11287302	30578	40	1403165
Caelo	Salbeiöl	13146901	31597	40	20130522

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiöl	10248202	40
Caelo	Salbeiöl	13146901	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 51 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiöl	13146901	8
Caelo	Salbeiöl	13146908	1
Caelo	Salbeiöl	13146903	2
Caelo	Salbeiöl	13146914	1
Anzag 10.8.12 ek:4,42	Salbeiöl	11287305	2
Caelo	Salbeiöl	11287307	1
Caelo	Salbeiöl	10248215	1
Caelo	Salbeiöl	11287306	1
Caelo	Salbeiöl	11287311	2
Caelo	Salbeiöl	11287312	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiöl	11287314	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salbeiöl	11287317	7
Caelo	Salbeiöl	11287320	2
Gehe	Salbeiöl	11287318	1
Caelo	Salbeiöl	11287323	7
Sanacorp	Salbeiöl	282545	1
Caelo	Salbeiöl	13146904	1
Caelo	Salbeiöl	28051312	1
Caelo	Salbeiöl	21111301	1
Caelo	Salbeiöl	31011401	1
Taoasis GmbH	Salbeiöl	526975-110409	2
Taoasis	Salbeiöl	498780-106211	1
Taoasis	Salbeiöl	530771-108279	1
Caelo	Salbeiöl	5x11287317	1
Caelo	Salbeiöl	10248206	1
Bombastus	Salbeiöl	274447	1

- 28 240 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 759 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbeiöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	39	21	25 230
Typ C	0	40	11	28 240

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	65,0000 % (> 60,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4897 %)	78,4314 % (> 72,5490 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30578	30578	0,00	24,57
31597	30578	10,58	24,67

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaselin)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)**
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30496-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaselin); Acidum salicylicum cum vaselino alba 50 %; Fettige Salicylsäure-Verreibung 50% (Vaselin); Salicylsäure-Verreibung 50% DAC

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaselin)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaselin)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Salicylsäureverr...	01A130212	30496	40	20120213
Caelo	Salicylsäureverr...	12305902	30883	40	20121107
Henry Lamotte	Salicylsäureverr...	5375300	30927	40	20121003
Caelo	Salicylsäureverr...	15231801	31727	40	AR-15-FG-015411-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaseline)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaseline)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Salicylsäureverreibungen 50 ...	04B270911	20
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14107901	60
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	15231801	20

- 25 190 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 155 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaseline)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12201801	1
Apomix / Phönix	Salicylsäureverreibungen 50 ...	6B110714	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13278701	5
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14017501	6
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14107901	9
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14108001	4
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14108201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14204302	1
Apomix	Salicylsäureverreibungen 50 ...	5A250713	1
Brückenapotheke	Salicylsäureverreibungen 50 ...	1715Q-07018	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14337301	2
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12201901	7
Lamotte/Gehe	Salicylsäureverreibungen 50 ...	5763800	2
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13087401	4
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13067201	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13160102	8
cealo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13278501	8
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13278601	7
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13278801	1
Henry Lamotte	Salicylsäureverreibungen 50 ...	5375300	3
Lamotte	Salicylsäureverreibungen 50 ...	5065800	2
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13160101	3
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14205101	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	14337201	2
Apomix	Salicylsäureverreibungen 50 ...	1A240113	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	11226601	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	613I-01046	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	11226801	4
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	11274301	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	11333602	1
Noweda	Salicylsäureverreibungen 50 ...	11333701	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	11333801	8
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12061201	8
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12228301	9
Phönix, 30.10.2012	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12061301	2
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12228402	1
Gehe	Salicylsäureverreibungen 50 ...	12305902	3
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13052502	8
Sanacorp	Salicylsäureverreibungen 50 ...	1305202	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13052401	3
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	126061201	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13087201	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13087301	6
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	1309211046	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	13160002	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	2002311046	1
DAC 2005	Salicylsäureverreibungen 50 ...	4960200	2
Gehe	Salicylsäureverreibungen 50 ...	4313M-07018	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	1506211046	1
Caelo	Salicylsäureverreibungen 50 ...	20310812-6	1
Henry Lamotte/Anzag	Salicylsäureverreibungen 50 ...	5253300	3

- 28 136 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 735 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaseline)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen

unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaseline)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	100	0	25 190
Typ C	0	150	5	28 136

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaseline)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	96,7742 % (> 94,8387 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30496	31727	11,23	183,13
30883	31727	3,90	166,99
30927	31727	6,51	177,03
31727	31727	0,00	174,14

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Seifenspiritus
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30546-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Seifenspiritus; Seifengeist; Spiritus saponatus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Seifenspiritus	11265306	30546	40	20111010
Caelo	Seifenspiritus	12247110	31153	40	1403401
Caelo	Seifenspiritus	13278409	31393	40	20130829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Seifenspiritus	11265302	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Seifenspiritus	12247108	3
Caelo	Seifenspiritus	12247110	5
Caelo	Seifenspiritus	12247109	2
Caelo	Seifenspiritus	12121402	1
Caelo	Seifenspiritus	9031501	1
Caelo	Seifenspiritus	6081516	1
Caelo	Seifenspiritus	13278403	3
Caelo	Seifenspiritus	13278405	3
Caelo	Seifenspiritus	13278409	3
Caelo	Seifenspiritus	14212706	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Seifenspiritus	13278408	1
Caelo	Seifenspiritus	14212714	1
Caelo	Seifenspiritus	14212703	1
Caelo	Seifenspiritus	9172002	1
Caelo	Seifenspiritus	3091306	1
Caelo	Seifenspiritus	10121303	1
Caelo	Seifenspiritus	12247102	1
Caelo	Seifenspiritus	12247107	1
Caelo	Seifenspiritus	13278402	3

- 28 257 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 766 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Seifenspiritus* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	32	2	28 257

Die Substanz/Substanzgruppe *Seifenspiritus* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4880 %)	94,1176 % (> 85,2941 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30546	31153	2,50	39,60
31153	31153	0,00	41,55
31393	31153	2,66	42,81

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sheabutter, raffiniert**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30289-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sheabutter, raffiniert; Raffinierte Sheabutter

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sheabutter, raff. ...	13143819	31513	40	1412122
Caelo	Sheabutter, raff. ...	14261107	31582	40	20140923

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 381 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sheabutter, raffiniert	10133310	40
Caelo	Sheabutter, raffiniert	13143813	40
Caelo	Sheabutter, raffiniert	13143819	20
Caelo	Sheabutter, raffiniert	14261107	20

- 25 170 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sheabutter, raffiniert	1224210	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	13143814	1
Gehe	Sheabutter, raffiniert	11346509	3
Caelo	Sheabutter, raffiniert	13143813	2
Caelo	Sheabutter, raffiniert	11346514	1
Fagron	Sheabutter, raffiniert	11J07-N08	1
Gehe	Sheabutter, raffiniert	11079802	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	14033314	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	17031501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sheabutter-Import Franz...	Sheabutter, raffiniert	1205355	2
Fagron	Sheabutter, raffiniert	121273	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	12242404	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	12242406	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	12242410	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	12242412	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	12242416	2
Fagron	Sheabutter, raffiniert	12G12-N14	1
Caelo	Sheabutter, raffiniert	13143810	1
Fagron	Sheabutter, raffiniert	13c04-n01	1
Fagron	Sheabutter, raffiniert	13C04-N01	4
Sheabutter-Import Franz...	Sheabutter, raffiniert	413-0001	1
Franz Thome	Sheabutter, raffiniert	400-15	1
Canea/Phönix	Sheabutter, raffiniert	SB1351M13	1

- 28 260 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 762 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sheabutter, raffiniert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	100	20	24 850
Typ C	0	10	21	28 069

Die Substanz/Substanzgruppe *Sheabutter, raffiniert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	83,3333 % (> 80,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4891 %)	32,2581 % (> 22,5806 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31513	31513	0,00	29,72
31582	31513	6,28	30,04

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sirupe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30478-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sirupe; Althae sirupus (konserviert); Eibischsirup (konserviert); Himbeersirup (konserviert); Ipecacuanha-Sirup (NRF 19.1); Karion F®; Kirschsirup (konserviert); Sirupus Althaeae (konserviert); Sirupus cerasi (konserviert); Sirupus ipecacuanhae; Sirupus plantaginis lanceolatae; Sirupus rubi idaei; Sirupus simplex; Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend); Sorbitolum liquidum non cristallisabile; Spitzwegerichsirup (konserviert); Zuckersirup DAB

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sirupe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sirupe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kirschsirup (kon. ...)	11168902	30478	40	20110610
Fagron	Ipecacuanha-Siru. ...	11J20-M02	30484	40	20111021
Caelo	Eibischsirup (ko. ...)	12067103	30753	40	20120312
Caelo	Sorbitol-Lösung ...	12124910	30870	40	20120525
Caelo	Spitzwegerichsir. ...	11380011	30897	60	20120112
Caelo	Himbeersirup (ko. ...)	13122003	31051	40	1402567
Caelo	Sorbitol-Lösung ...	13060206	31124	40	20130306
Caelo	Eibischsirup (ko. ...)	12303106	31147	40	1404662
Caelo	Kirschsirup (kon. ...)	13278301	31155	40	1402568
apomix	Zuckersirup DAB	73A101013	31175	40	1403164
Fagron	Ipecacuanha-Siru. ...	13G23-M02	31181	30	1404013
Caelo	Spitzwegerichsir. ...	13152307	31218	40	1404663
Caelo	Sorbitol-Lösung ...	14034706	31353	40	8780
Caelo	Zuckersirup DAB	14134301	31355	40	20140514
Caelo	Kirschsirup (kon. ...)	14034503	31359	40	20140131
Caelo	Eibischsirup (ko. ...)	13410907	31365	40	20140318
Caelo	Himbeersirup (ko. ...)	14114303	31467	40	20140411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 690 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sirupe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 25 621 Spektren aus insgesamt 598 Chargen von 210 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 240 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sirupe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Himbeersirup (konserviert)	zu erfassen	40
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	10194902	40
apomix	Zuckersirup DAB	52A150711	40
apomix	Zuckersirup DAB	12A010212	40
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...)	14034706	20
Caelo	Zuckersirup DAB	14134301	20
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	14034503	20
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14114303	20

- 25 050 Spektren aus insgesamt 667 Chargen von 380 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 343 Spektren von 82 *Apo-Ident*-Kunden aus 203 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sirupe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eibischsirup (konserviert)	13212910	1
Caelo	Eibischsirup (konserviert)	13410909	1
Caelo	Eibischsirup (konserviert)	12303101	1
Caelo	Eibischsirup (konserviert)	13212909	2
Caelo	Eibischsirup (konserviert)	13410907	1
Caelo	Eibischsirup (konserviert)	12303106	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	3121404	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	4101405	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	5021510	1
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	11081402	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13051501	1
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	1310016-01	6
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	1306006-01	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13338001	5
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13393601	3
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13393602	3
noweda	Himbeersirup (konserviert)	13393605	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	140903901	1
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	1406031-01	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14114303	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14114304	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14114305	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14114306	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14243403	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	14243401	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	11021405	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13194301	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	1081201	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	3011301	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	4071203	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	8021301	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	11016508	1
Eurho / Sanacorp	Himbeersirup (konserviert)	1110025-01	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	11169003	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12038501	4
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	11363004	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	11291404	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12038502	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12038505	1
EuRho	Himbeersirup (konserviert)	1205001-01	6
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	1210004-01	11
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12121203	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12161703	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12161705	4
Anzag 13.11.12	Himbeersirup (konserviert)	12283101	3
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12283103	4
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12283102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12367601	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	12367602	5
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	1302023-01	2
EuRho/Sanacorp	Himbeersirup (konserviert)	1302026-01	5
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13122001	5
Caesar & Loretz/ Noweda	Himbeersirup (konserviert)	13122003	2
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13122002	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	15051312	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	15071302	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	17101202	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	13194302	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	18111308	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	24081201	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	24091302	1
Caelo	Himbeersirup (konserviert)	2x13122001	1
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	14034503	1
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	109212258	1
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	11168902	1
Anzag	Kirschsirup (konserviert)	11291603	1
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	13166201	1
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	13278301	1
Caelo	Kirschsirup (konserviert)	12367501	1
Gehe	Himbeersirup (konserviert)	12161702	1
Euro OTC	Himbeersirup (konserviert)	1302026-01-335031904	1
Apomix	Zuckersirup DAB	21A050314	4
Apommix-Sanacorp	Zuckersirup DAB	51A090713-3399310141	1
Anzag	Zuckersirup DAB	44A260612	1
Gutenberg-Apotheke	Zuckersirup DAB	18A030314	2
Apomix/Sanacorp	Zuckersirup DAB	66A110913-3442311102	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	3031404	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12/18-N09	1
Ichthyol/Gehe	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	1309026-01	3
Euro OTC	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	1207012-02	3
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13060204	4
Phoenix	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	1309026-02	4
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13233803	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13233804	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13233808	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13233810	4
Fagron	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13E24-B01	2
Fagron	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13J04-B01-289676	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	14034702	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	14034706	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	14169403	2
Fagron	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	29081505	1
Fagron	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	21081406	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	2071306	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	8051306	1
Gehe	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	10323008	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	1102001-02	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	11255613	1
Fagron	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	11G18-N14	1
Euro OTC	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	1207012-01	7
Euro OTC	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	120701201	2
Gehe	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	120701202	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124906	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124903	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124905	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124908	2
Gehe	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124910	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124912	3
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124914	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13060203	5
Gehe	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12118-N09	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12124915	1
Fagron	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12E08-N09	2
Gehe	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	12K07-N04	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13060206	2
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13060211	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	13233801	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	22011306	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	28081301	1
Caelo	Sorbitol-Lösung 70 % (nicht ...	26071209	1
Caelo	Spitzwegerichsirup (konservi...	13152304	1
Caelo	Spitzwegerichsirup (konservi...	13152308	3
Sanacorp	Spitzwegerichsirup (konservi...	13152303	1
Caelo	Spitzwegerichsirup (konservi...	13152305	1
Caelo	Spitzwegerichsirup (konservi...	12347506	2
Caelo	Spitzwegerichsirup (konservi...	13152302	1
Caelo	Spitzwegerichsirup (konservi...	12347501	1
Apomix PKH/V.d.L.	Zuckersirup DAB	7A310114	2
PKH-Halle/Sanacorp	Zuckersirup DAB	10A030214	1
Alliance health	Zuckersirup DAB	11A280115	1
apomix	Zuckersirup DAB	13101405	1
Caelo	Zuckersirup DAB	14299801	3
Caelo	Zuckersirup DAB	14337004	1
Apomix/GEHE	Zuckersirup DAB	17A030314	1
apomix	Zuckersirup DAB	18081517	1
Phoenix/apomix	Zuckersirup DAB	19A040314	1
Apomix	Zuckersirup DAB	22A050314	1
Apomix/Sanacorp	Zuckersirup DAB	35A070414	1
apomix/Noweda	Zuckersirup DAB	39A050614	2
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	49A220714	2
Phönix Neidhardt	Zuckersirup DAB	40A050614	1
Apomix/Phönix	Zuckersirup DAB	51A070814	2
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	73A101013	2
Phönix/apomix	Zuckersirup DAB	97A191213	2
apomix/Sanacorp	Zuckersirup DAB	96A161213	1
Apomix	Zuckersirup DAB	1A140113	1
Apomix	Zuckersirup DAB	5A210113	1
Apomix PKH/V.d.L.	Zuckersirup DAB	9A290113	1
apomix	Zuckersirup DAB	11121305	1
apomix/ Phoenix	Zuckersirup DAB	11A060213	2
apomix	Zuckersirup DAB	16A210213	1
Fagron	Zuckersirup DAB	13089R	1
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	15A210213	4
Apomix	Zuckersirup DAB	12A010212	1
Apomix	Zuckersirup DAB	17A270213	1
Caelo	Zuckersirup DAB	13A120213	1
apomix	Zuckersirup DAB	20021307	1
apomix/Phönix	Zuckersirup DAB	214050314	1
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	21A010313	4
apomix	Zuckersirup DAB	23081202	1
Apomix	Zuckersirup DAB	25A110313	1
Apomix/Phönix	Zuckersirup DAB	26A190313	1
Apomix	Zuckersirup DAB	25A200412	1
apomix	Zuckersirup DAB	27A270712	1
apomix	Zuckersirup DAB	27A200313	1
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	29A220313	3
Sanacorp/ PKH Halle	Zuckersirup DAB	29A110512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix	Zuckersirup DAB	32A120413	1
Apomix/Phönix	Zuckersirup DAB	33A120413	3
Apomix PKH/V.d.L.	Zuckersirup DAB	37A240413	2
Apomix/ Phönix	Zuckersirup DAB	34A240413	1
apomix	Zuckersirup DAB	35A250512	1
PKH	Zuckersirup DAB	41A190612	1
Nachprüfung	Zuckersirup DAB	42A220612	1
Phoenix	Zuckersirup DAB	43A040613	3
apomix	Zuckersirup DAB	43A260612	1
Caelo	Zuckersirup DAB	44A050613	1
apomix	Zuckersirup DAB	45A050613	1
apomix	Zuckersirup DAB	46A030712	1
Apomix	Zuckersirup DAB	47A050712	3
Apomix Anzag	Zuckersirup DAB	49A100712	1
Gehe	Zuckersirup DAB	51A090713	1
Apomix/ Gehe	Zuckersirup DAB	55A180712	2
Apomix/Phönix	Zuckersirup DAB	56A160813	4
Phönix/Apomix	Zuckersirup DAB	58A270712	3
Gehe/ Apomix	Zuckersirup DAB	59A030812	1
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	60A230813	2
Phönix/apomix	Zuckersirup DAB	67A110913	2
Apomix PKH/V.d.L.	Zuckersirup DAB	64A050913	1
Anzag 25.01.2013	Zuckersirup DAB	71A091012	1
apomix	Zuckersirup DAB	67A240912	1
PKH-Halle/Sanacorp	Zuckersirup DAB	72A041013	2
Caelo	Zuckersirup DAB	76A171013	1
apomix/ Phoenix	Zuckersirup DAB	76A301012	1
Apomix	Zuckersirup DAB	81A-081112	1
apomix	Zuckersirup DAB	83A131112	1
Apomix/Noweda	Zuckersirup DAB	78A011112	1
Caelo	Zuckersirup DAB	82A081112	3
Anzag 17.01.2013	Zuckersirup DAB	88A051212	1
apomix/Phoenix	Zuckersirup DAB	89A271113	1
Apomix	Zuckersirup DAB	94A281212	1
apomix	Zuckersirup DAB	95A111213	1

- 27 948 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 585 Chargen von 301 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sirupe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sirupe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	690	0	25 621
Typ B	0	230	10	25 050
Typ C	0	336	7	27 948

Die Substanz/Substanzgruppe *Sirupe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 99,1304 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	95,8333 % (> 94,5833 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	97,9592 % (> 97,0845 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30478	31051	3,91	25,06
30484	31181	5,53	45,90
30753	31147	3,45	44,14
30870	31353	8,03	18,37
30897	31175	4,94	44,93
31051	31051	0,00	21,77
31124	31353	2,21	16,27
31147	31147	0,00	44,64
31155	31155	0,00	22,07
31175	31175	0,00	41,12
31181	31181	0,00	45,06
31218	31218	0,00	43,24
31353	31353	0,00	15,51
31355	31147	2,61	43,44
31359	31051	1,69	22,52
31365	31147	4,04	46,54
31467	31051	2,39	22,02

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sorbitan- und Glycerolmonooleat
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31574-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitan- und Glycerolmonooleat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan- und Glycerolmonooleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan- und Glycerolmonooleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitan- und Gl...	14202402	31574	40	AR-15-FG-009320-01
Caelo	Sorbitan- und Gl...	15122301	31726	40	20150420

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan- und Glycerolmonooleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan- und Glycerolmonooleat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitan- und Glycerolmonool...	14202402	20
Caelo	Sorbitan- und Glycerolmonool...	15122301	20

- 25 250 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan- und Glycerolmonooleat*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan- und Glycerolmonooleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen

unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitan-* und *Glycerolmonooleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitan-* und *Glycerolmonooleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31574	31574	0,00	42,86
31726	31574	6,51	47,13

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbitantriöleat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31031-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitantriöleat; Sorbitani trioleas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriöleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriöleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitantriöleat	12171410	31031	39	1407273
Caelo	Sorbitantriöleat	13317202	31130	40	20131017
Caelo	Sorbitantriöleat	13317212	31459	40	20131017

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 119 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriolate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 192 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 37 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriolate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitantriolate	10109108	17
Caelo	Sorbitantriolate	13317212	20

- 25 253 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriolate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitantriolate	11284603	1
Gehe	Sorbitantriolate	12171408	1
Caelo	Sorbitantriolate	13317212	1
Caesar &Loretz GmbH	Sorbitantriolate	12171405	2
Caelo	Sorbitantriolate	13317204	1
Caelo	Sorbitantriolate	11284601	1
Caelo	Sorbitantriolate	11284608	1

- 28 283 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 778 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriöleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitantriöleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	119	0	26 192
Typ B	0	37	0	25 253
Typ C	0	8	0	28 283

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitantriöleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,9580 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 83,7838 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4892 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31031	31031	0,00	27,22
31130	31031	7,19	30,02
31459	31031	6,41	28,39

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spanischhopfenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30669-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spanischhopfenöl; Oleum origani cretici; Oreganoöl; Origanumöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Spanischhopfenöl	11247605	30669	40	20110829
Caelo	Spanischhopfenöl	13354002	31196	40	1502253
Caelo	Spanischhopfenöl	13354007	31302	40	zu erfassen
Caelo	Spanischhopfenöl	13354006	31406	40	20131028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spanischhopfenöl	12347604	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.

Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spanischhopfenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30669	31302	4,46	105,24
31196	31196	0,00	100,28
31302	31302	0,00	99,73
31406	31196	5,66	107,89

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Squalan**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31327-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Squalan; Perhydroqualen; Squalanum; Squalen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Squalan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Squalan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Squalan	13202603	31327	40	1504359
Caelo	Squalan	13202603	31328	40	20130809
Caelo	Squalan	13202603	31329	40	20130809

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Squalan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Squalan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kaden Biochemicals	Squalan	94	40
Spinnrad	Squalan	313001301	40

- 25 210 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Squalan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Testsubstanz Saficalcan	Squalan	3104	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Squalan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Squalan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	35	45	25 210
Typ C	0	0	3	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Squalan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	43,7500 % (> 40,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31327	31327	0,00	24,30
31328	31327	0,81	23,25
31329	31327	2,01	24,45

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Steinkohlenteerspiritus SR
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31126-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Steinkohlenteerspiritus SR; Lithanthracis picis spiritus SR; Spiritus picis lithanthracis SR

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspiritus SR* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspiritus SR* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Steinkohlenteers...	13D05-M14	31126	40	1403343
apomix	Steinkohlenteers...	04C151014	31626	40	20141022

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspirit* SR. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspirit* SR.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Steinkohlenteerspirit SR	2911015-01	40
apomix	Steinkohlenteerspirit SR	04C151014	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspirit* SR.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Steinkohlenteerspirit SR	2B040413	1
Fagron	Steinkohlenteerspirit SR	11E18-M02	1
PKH GmbH	Steinkohlenteerspirit SR	5B181113	1
Gehe	Steinkohlenteerspirit SR	3B130614	1
gehe	Steinkohlenteerspirit SR	4B220813	1
Caelo	Steinkohlenteerspirit SR	6B031213	1
Fagron	Steinkohlenteerspirit SR	14A30-M01	1
Caelo	Steinkohlenteerspirit SR	6A031213	1
apomix	Steinkohlenteerspirit SR	3b170412	1
Gehe	Steinkohlenteerspirit SR	2B290212	1
apomix	Steinkohlenteerspirit SR	3C230508	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ApoMix	Steinkohlenteerspiritus SR	4B221009	1
Apomix	Steinkohlenteerspiritus SR	5A101210	1
Caelo	Steinkohlenteerspiritus SR	5C271112	1
Apomix/ Noweda	Steinkohlenteerspiritus SR	6A211212	1
Gehe	Steinkohlenteerspiritus SR	6B211212	1
Fagron	Steinkohlenteerspiritus SR	13D05-M14	2
apomix	Steinkohlenteerspiritus SR	7633599	1

- 28 272 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 767 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspiritus SR* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Steinkohlenteerspiritus SR* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	23	37	25 230
Typ C	0	17	2	28 272

Die Substanz/Substanzgruppe *Steinkohlenteerspiritus SR* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	38,3333 % (> 33,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31126	31126	0,00	105,16
31626	31126	5,40	103,86

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Teebaumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31023-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum melaleuca alternifolia

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Teebaumöl	12201303	31023	40	1404597
Caelo	Teebaumöl	13288914	31401	40	20130828

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 39 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Teebaumöl	00244265	39

- 25 251 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Teebaumöl	14203202	1
Caelo	Teebaumöl	11333516	1
Cealo	Teebaumöl	12201303	2
Taoasis	Teebaumöl	41015006139	1
primavera	Teebaumöl	5604136	1
Caelo	Teebaumöl	12201311	1
Caelo	Teebaumöl	12201313	1
Caelo	Teebaumöl	13099506	1
Caelo	Teebaumöl	13288902	1
Caelo	Teebaumöl	14203203	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Teebaumöl	14111201	1
Minck	Teebaumöl	1511E-03093	1
Taoasis	Teebaumöl	33152-112369	1
Taoasis	Teebaumöl	516495-108562	1
Taoasis	Teebaumöl	535627-110746	2
Taoasis	Teebaumöl	556031-114257	1
apotheke bauer & cie oHG	Teebaumöl	6548331306	1
Apoth.Bauer & Co, Münch	Teebaumöl	692624	1
Taoasis GmbH	Teebaumöl	98546	1
Bergland-Pharma/Anzag	Teebaumöl	C002685	1
Bergland-Pharma/Anzag	Teebaumöl	C101782	1
Sensient	Teebaumöl	C9663	1
Gehe	Teebaumöl	K203705	3
Bergland / Noweda	Teebaumöl	K302332	1
Bergland / Noweda	Teebaumöl	P102633	1

- 28 257 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 757 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Teebaumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	39	25 251
Typ C	0	14	20	28 257

Die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	41,1765 % (> 32,3529 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31023	31023	0,00	57,11
31401	31023	25,36	56,42

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Texapon® CS Paste**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30879-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Texapon® CS Paste

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Texapon® CS Paste	12292001	30879	40	20121010
Caelo	Texapon® CS Paste	12292006	31113	40	20121010
Caelo	Texapon® CS Paste	14087206	31562	40	1501415

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Texapon® CS Paste	14087206	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Texapon® CS Paste	12292007	1
Caelo	Texapon® CS Paste	12292006	1

- 28 289 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Texapon® CS Paste* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	1	1	28 289

Die Substanz/Substanzgruppe *Texapon® CS Paste* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4945 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30879	31562	8,37	15,51
31113	31562	7,61	14,33
31562	31562	0,00	13,98

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Texapon® NSO (konserviert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30936-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Texapon® NSO (konserviert); Natrii laurylethersulfatis solutio 27 %; Natriumlaurylether-Sulfat-Lösung 27%; Solutio Natrii laurylaethersulfurici 27 %

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Texapon® NSO (ko...	12315211	30936	50	20121029
Caelo	Texapon® NSO (ko...	13069915	31114	39	20130402
Caelo	Texapon® NSO (ko...	14049902	31349	40	8930

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 129 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 182 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	10372703	40
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	14049902	20

- 25 230 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	13241101	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Texapon® NSO (konserviert)	12315211	2
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	12044308	3
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	12044307	1
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	14049902	1
Caelo	Texapon® NSO (konserviert)	12315203	1

- 28 282 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 779 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Texapon® NSO (konserviert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	129	0	26 182
Typ B	0	60	0	25 230
Typ C	0	9	0	28 282

Die Substanz/Substanzgruppe *Texapon® NSO (konserviert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,3488 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4906 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30936	31349	4,26	41,56
31114	31349	4,65	41,57
31349	31349	0,00	38,31

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymianöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30206-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl; Oleum thymi

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thymianöl	10078906	30206	40	20100329
Caelo	Thymianöl	12020518	31018	40	1407220
Caelo	Thymianöl	14225405	31566	40	20140822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Primavera	Thymianöl	09212141	60
Caelo	Thymianöl	14225405	20

- 25 210 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 65 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Thymianöl	283494	1
Caelo	Thymianöl	12020514	5
Caelo	Thymianöl	12020518	4
Caelo	Thymianöl	13044707	3
Bombastus	Thymianöl	268010	2
PVL	Thymianöl	271112	1
Caelo	Thymianöl	6081401	1
Taoasis	Thymianöl	109378	1
Fagron	Thymianöl	10L20-N09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymianöl	10118603	1
Caelo	Thymianöl	11275801	1
Phönix 03.12.12	Thymianöl	11275811	2
Fiebi 07.11.12 ek:8,48	Thymianöl	12020503	3
Caelo	Thymianöl	11275806	1
Anzag 27.12.12 ek:8,71	Thymianöl	12020510	6
Caelo	Thymianöl	12020511	1
Caelo	Thymianöl	12165401	2
Caelo	Thymianöl	12201104	4
Caelo	Thymianöl	1221104	1
Caelo	Thymianöl	13044702	3
Caelo	Thymianöl	13021303	1
Caelo	Thymianöl	13044708	2
Caelo	Thymianöl	13044709	1
GEHE 02.07.2014	Thymianöl	13044715	5
Caelo	Thymianöl	14225401	1
Caelo	Thymianöl	14071202	1
Caelo	Thymianöl	13044716	1
Caelo	Thymianöl	14225405	1
Caelo	Thymianöl	14225410	1
Post-Apotheke	Thymianöl	268011	2
Taoasis	Thymianöl	28739-104426	1
Taoasis	Thymianöl	28739-106640	1
Taoasis	Thymianöl	31911-110649	1
Fagron	Thymianöl	606549	1
Taoasis	Thymianöl	31911-109378	1

- 28 226 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 750 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	60	25 210
Typ C	0	48	17	28 226

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	25,0000 % (> 21,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4896 %)	73,8462 % (> 69,2308 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30206	31018	18,16	52,01
31018	31018	0,00	55,99
31566	31018	7,89	50,99

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Triglyceride
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30044-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triglyceride; Amygdalae oleum raffinatum; Aprikosenkernöl, raffiniert; Arachidis oleum raffinatum; Avocado oleum raffinatum; Avocadoöl, raffiniertes; Borretschöl raffiniert, stabilisiert; Carthami oleum raffinatum; Cetiol®; Cetiol® V; Decylis oleas; Decylium oleinicum; Decyloleat; Erdnussöl, raffiniertes; Färberdistelöl, raffiniert Typ I; Flüssiges Sojalecithin; Iecoris aselli oleum A; Jojobaöl, kaltgepresst; Jojobaöl, nativ; Kollicream® DO (stabilisiert); Kürbiskernöl, gepresst; Lebertran (Typ A); Lecithinum e Sojae, liquidus; Leinöl, natives; Lini oleum virginale; Lorbeeröl; Macadamiaöl, raffiniert; Maisöl, raffiniert; Mandelöl, raffiniertes; Nachtkerzenöl, raffiniert; Natives Leinöl; Natives Olivenöl; Oenotherae oleum raffinatum; Oleum amygdalarum raffinatum; Oleum arachidis raffinatum; Oleum boraginis raffinatum; Oleum carthami; Oleum cucurbita semen; Oleum helianthi raffinatum; Oleum jecoris (Typ A); Oleum juglandis raffinatum; Oleum lauri expressum; Oleum lini; Oleum macadamiae raffinatum; Oleum maydis raffinatum; Oleum oenotherae raffinatum; Oleum olivarum nativum; Oleum omega-3 18/12; Oleum persea americana raffinatum; Oleum pruni armeniacae raffinatum; Oleum rapae raffinatum; Oleum sesami raffinatum; Oleum simmondsia chinensis; Oleum sojae raffinatum; Oleum tritici raffinatum; Oleum vitis viniferae raffinatum; Oleum Vitis viniferae raffinatum; Oleylis oleas; Oleylium oleinicum; Oleyloleat (stabilisiert); Olivae oleum virginale; Olivenöl, natives; Omega-3-Fischöl 18/12; Raffiniertes Aprikosenkernöl; Raffiniertes Avocadoöl; Raffiniertes Borretschöl, stabilisiert; Raffiniertes Erdnussöl; Raffiniertes Maisöl; Raffiniertes Mandelöl; Raffiniertes Nachtkerzenöl; Raffiniertes Sesamöl; Raffiniertes Sojaöl; Raffiniertes Sonnenblumenöl; Raffiniertes Traubenkernöl; Raffiniertes Walnussöl; Raffiniertes Weizenkeimöl; Rapae oleum raffinatum; Rapsöl, raffiniert; Sesamöl, raffiniert; Sojalecithin, flüssig; Sojaöl, raffiniert; Sonnenblumenöl, raffiniertes; Traubenkernöl, raffiniert; Tritici aestivi oleum raffinatum; Walnussöl, raffiniert; Weizenkeimöl, raffiniert

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

- Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Olivenöl, natives	90417099	30044	9	I 2009 000 335
Caelo	Erdnussöl, raffi...	90753159	30049	10	I 2009 000 331
Caelo	Traubenkernöl, r...	10066303	30192	29	20100324
Caelo	Sonnenblumenöl, ...	10159002	30200	37	20100624
Bombastus	Jojobaöl, nativ	00256221	30294	50	nicht verfügbar
Bombastus	Leinöl, natives	00269324	30522	40	20120214
Caelo	Weizenkeimöl, ra...	11227305	30550	40	20110907
Caelo	Rapsöl, raffiniert	12054402	30647	40	20120321
Henry Lamotte	Omega-3-Fischöl ...	0123108	30679	40	20120613
Caelo	Oleyloleat (stab...	12220205	30754	40	20120803
Caelo	Aprikosenkernöl, ...	11346402	30840	40	20111214
Caelo	Nachtkerzenöl, r...	12325103	30855	40	20121107
Caelo	Oleyloleat (stab...	12220207	30863	40	20120803
Caelo	Sesamöl, raffini...	12054508	30873	40	20120323
Caelo	Lebertran (Typ A)	12062501	30878	40	20120411
Caelo	Färberdistelöl, ...	13011302	30981	40	1407318
Caelo	Maisöl, raffiniert	12141511	31016	40	1407320
Euro OTC	Sojalecithin, fl...	1305019-01	31034	40	20130603
Caelo	Traubenkernöl, r...	13065302	31121	40	1407373
Caelo	Lorbeeröl	13024511	31122	40	1403397
Caelo	Macadamiaöl, raf...	13012102	31156	40	1407349
Caelo	Borretschöl raff...	13170606	31161	40	1407319
Bombastus	Leinöl, natives	281489	31172	40	1407202
Henry Lamotte	Omega-3-Fischöl ...	0123780	31178	40	zu erfassen
Caelo	Weizenkeimöl, ra...	13011508	31210	40	1407215
Caelo	Rapsöl, raffiniert	13011008	31215	40	1406536
Caelo	Walnussöl, raffi...	13202401	31216	40	1406537
Caelo	Sonnenblumenöl, ...	13011411	31217	40	1406538
Caelo	Erdnussöl, raffi...	13306106	31246	40	1406534
Caelo	Mandelöl, raffin...	13350007	31250	40	1407348
Caelo	Maisöl, raffiniert	13249005	31274	40	1407347
Caelo	Jojobaöl, nativ	13287709	31322	40	AR-14-FG-012487-01
Caelo	Leinöl, natives	14087903	31326	40	20140401
Caelo	Kürbiskernöl, ge...	13358504	31332	40	AR-14-FG-012336-02
Caelo	Avocadoöl, raffi...	13361406	31336	40	AR-15-FG-002721-01
Caelo	Mandelöl, raffin...	14042704	31337	40	20140211
Caelo	Maisöl, raffiniert	13249005	31344	40	20130819
Caelo	Erdnussöl, raffi...	14115404	31346	40	20140415
Caelo	Sesamöl, raffini...	13397402	31350	40	AR-14-FG-012338-01
Caelo	Olivenöl, natives	14024409	31356	40	20140130
Caelo	Lebertran (Typ A)	13396403	31361	40	AR-14-FG-012167-01
Caelo	Färberdistelöl, ...	13358705	31362	40	20131122
Caelo	Sonnenblumenöl, ...	13225110	31374	40	20130813
Caelo	Aprikosenkernöl, ...	13357604	31375	40	1412121
Caelo	Rapsöl, raffiniert	13236506	31376	40	20130806
Caelo	Sojaöl, raffiniert	13361305	31378	40	20131122

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Walnussöl, raffi...	13364501	31380	40	20131122
Caelo	Decyloleat	13378403	31382	40	AR-15-FG-000232-01
Caelo	Borretschöl raff...	14161904	31384	40	20140522
Caelo	Nachtkerzenöl, r...	14010915	31460	40	AR-14-FG-012898-01
Caelo	Jojobaöl, nativ	13287709	31482	40	20130920
Caelo	Weizenkeimöl, ra...	13261604	31491	40	1412119
Caelo	Oleyloleat (stab...	14005001	31496	40	AR-15-FG-001552-01
Caelo	Jojobaöl, nativ	13287709	31519	40	20130920
Euro OTC	Sojalecithin, fl...	1404022-01	31523	40	8779
Henry Lamotte	Omega-3-Fischöl ...	0124495	31540	40	20140325
Caelo	Nachtkerzenöl, r...	14258610	31572	40	AR-15-FG-002720-01
Euro OTC	Decyloleat	1309018-01	31584	40	20131007
Euro OTC	Olivenöl, natives	1407052-02	31585	40	20140812
Euro OTC	Nachtkerzenöl, r...	1407002-02	31589	40	20140718
Caelo	Kürbiskernöl, ge...	14199402	31609	40	1507428
Caelo	Macadamiaöl, raf...	14179304	31616	40	20140611
Lamotte	Lebertran (Typ A)	0125348	31643	40	nicht verfügbar
Caelo	Avocadoöl, raffi...	14363703	31662	40	20150114
Fagron	Lebertran (Typ A)	14D16-B08-304341	31677	40	20140520
Euro OTC	Nachtkerzenöl, r...	1506001	31708	40	20150616-1506001

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 802 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2575 Spektren von 66 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 23 736 Spektren aus insgesamt 552 Chargen von 191 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 1937 Spektren von 51 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	83315119	30
Fagron	Oleyloleat (stabilisiert)	0904C005	90
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	09267308	40
Caelo	Lorbeeröl	10185405	40
Bombastus	Olivenöl, natives	00254963	20
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	1081502	10
Caelo	Olivenöl, natives	10314504	40
zu erfassen	Mandelöl, raffiniertes	zu erfassen	40
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11032604	40
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	10215207	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Maisöl, raffiniert	10104608	40
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11000503	130
Caelo	Olivenöl, natives	10314508	130
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11032605	130
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	10215207	130
Caelo	Olivenöl, natives	11063901	50
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	10215207	32
zu erfassen	Macadamiaöl, raffiniert	4976601-92844	40
Caelo	Jojobaöl, nativ	00252449	40
Euro OTC	Sojalecithin, flüssig	1006017-01	30
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11163201	40
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	00243981	30
Henry Lamotte	Erdnussöl, raffiniertes	5052601	30
Statfold	Leinöl, natives	17732	40
Caelo	Walnussöl, raffiniert	10328802	40
Caelo	Decyloleat	13167109	40
Caelo	Aprikosenkernöl, raffiniert	13253203	40
Caelo	Lorbeeröl	13339501	40
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14115404	20
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13397402	20
Caelo	Olivenöl, natives	14024409	20
Caelo	Lebertran (Typ A)	13396403	20
Caelo	Färberdistelöl, raffiniert T...	13358705	20
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010915	20
Caelo	Jojobaöl, nativ	13287709	20
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	14005001	20
Caelo	Jojobaöl, nativ	13287709	20
Euro OTC	Sojalecithin, flüssig	1404022-01	20
Henry Lamotte	Omega-3-Fischöl 18/12	0124495	20
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258610	20
Euro OTC	Decyloleat	1309018-01	20
Euro OTC	Olivenöl, natives	1407052-02	20
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1407002-02	20
Caelo	Kürbiskernöl, gepresst	14199402	20
Caelo	Macadamiaöl, raffiniert	14179304	20
Lamotte	Lebertran (Typ A)	0125348	20
Caelo	Lorbeeröl	14176301	15
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	14363703	20
Fagron	Lebertran (Typ A)	14D16-B08-304341	20
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1506001	20
Lamotte	Omega-3-Fischöl 18/12	1000000642	60

- 23 353 Spektren aus insgesamt 627 Chargen von 363 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2787 Spektren von 201 *Apo-Ident*-Kunden aus 996 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13350001	12
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14215806	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	283800	2
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	288471	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13178002	10
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	286253	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	295615	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	277971	4
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	281040	4
Henry Lamotte/N/PZN:731...	Mandelöl, raffiniertes	5438302	41
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	5438301	47
Primavera	Aprikosenkernöl, raffiniert	3612131	1
Caelo	Aprikosenkernöl, raffiniert	13253203	2
Caelo	Aprikosenkernöl, raffiniert	13011804	1
Bombastus	Aprikosenkernöl, raffiniert	274930	1
Caelo	Aprikosenkernöl, raffiniert	13011805	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	15015103	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12274305	3
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13358803	7
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12323205	2
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12248312	5
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	1301017-01	1
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	1305046-01	4
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	1304039-01	6
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13129103	7
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	2041404	1
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	13111404	1
Phoenix 19.03.2014	Avocadoöl, raffiniertes	13129102	2
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13129111	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13129108	3
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13361406	4
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13361414	4
Großhandel	Avocadoöl, raffiniertes	13361407	2
Fagron	Avocadoöl, raffiniertes	13J25-B03	1
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	1402027-01	4
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	14363702	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	19081501	1
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	28041506	1
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	30121424	1
Bombastus	Avocadoöl, raffiniertes	268579	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Avocadoöl, raffiniertes	122490	3
Henry Lamotte Oils	Avocadoöl, raffiniertes	122470	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Avocadoöl, raffiniertes	130143	4
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	130172	1
Lamotte/Sanacorp	Avocadoöl, raffiniertes	130193	2
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	2081303	1
Bombastus	Avocadoöl, raffiniertes	2091235000130	1
PVL	Avocadoöl, raffiniertes	2410131	1
Euro OTC	Avocadoöl, raffiniertes	1112018-01	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	11147607	1
PVL	Avocadoöl, raffiniertes	2807133	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	11227207	2
Anzag 16.10.12 ek: 3,90EUR	Avocadoöl, raffiniertes	1204047-01	1
Großhandel	Avocadoöl, raffiniertes	12064801	2
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12064804	2
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12064810	1
Caesar/Noweda	Avocadoöl, raffiniertes	12064812	4
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12064813	3
Anzag 06.02.2013	Avocadoöl, raffiniertes	1208028-01	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12248302	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12248303	1
Phoenix 30.04.2013	Avocadoöl, raffiniertes	12248310	10
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	12248315	1
Fagron	Avocadoöl, raffiniertes	12H24-N02	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13031303	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	1304039-1	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13129104	2
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	13129106	1
Bombastus	Avocadoöl, raffiniertes	274935	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	28111308	1
Taoasis	Avocadoöl, raffiniertes	92010-105977	1
Caelo	Avocadoöl, raffiniertes	5216901	1
Phönix 15.01.2014	Avocadoöl, raffiniertes	279025	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2204130	1
Henry Lamotte	Borretschöl raffiniert, stab...	145579	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13372106	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13372107	5
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14161901	2
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14161906	3
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14203001	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14203004	3
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14203005	5
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14203012	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	14203011	2
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	1461906	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	26041404	1
Henry Lamotte GmbH Bremen	Borretschöl raffiniert, stab...	122791	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	123118	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	11260106	2
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	11260102	2
Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	12027006	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	11002607	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12027004	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12027008	3
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12152108	1
Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	12161202	12
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12161203	2
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12161207	5
Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	12355203	11
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12355205	4
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	12365203	1
Caesar/Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	13136501	1
J.H.Müller/direkt/17.05...	Borretschöl raffiniert, stab...	130302	1
Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	13136504	8
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170601	2
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	1316504	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170605	3
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170604	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170606	10
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170610	5
Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	13372101	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170613	2
Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	13372104	2
Caesar/Noweda	Borretschöl raffiniert, stab...	13372103	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	1713M-02881	1
Henry Lamotte	Borretschöl raffiniert, stab...	5402901	3
Anzag 15.10.12	Borretschöl raffiniert, stab...	965-028	2
Fagron	Oleyloleat (stabilisiert)	11108-N03	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12067701	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	10298401	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12067704	9
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12067705	2
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12142803	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12220201	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12220204	1
VDL	Oleyloleat (stabilisiert)	12220205	5
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12220207	3
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12220210	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	12220210	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	13096401	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	13167109	4
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	14005001	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	13291607	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	26071210	1
SysKem Chemie	Oleyloleat (stabilisiert)	35885	1
SysKem Chemie	Oleyloleat (stabilisiert)	8002060413	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	21061302	1
Raben-Apotheke Mildenau	Decylololeat	14814-B03-292195	1
Caelo	Decylololeat	15047702	1
Caelo	Decylololeat	15082206	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13051403	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13358801	4
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13306103	19
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13358804	12
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	13J25-B06-291838	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14033601	9
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14115404	6
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14246901	2
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14115406	4
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14246903	4
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14355904	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	20021502	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	23051406	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	25091405	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	30121415	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	3614M-01954	1
lamotte/Gehe	Erdnussöl, raffiniertes	5473601	5
lamotte/Gehe	Erdnussöl, raffiniertes	5592601	5
Henry Lamotte oils GmbH...	Erdnussöl, raffiniertes	5699601	3
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	266753	1
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	267966	2
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	3061303	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	6061202	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	9091303	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	7031307	1
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	271512	2
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	8273799	1
H.Lamotte/Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	1034	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	9101201	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	10208605	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11254503	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11100201	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11163201	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11313905	4
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11254504	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	11313906	3
EuRho	Erdnussöl, raffiniertes	1204018-01	1
Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	12041902	15
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12101502	3
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12080802	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	1207211954	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12101503	10
Erika apotheke	Erdnussöl, raffiniertes	12203803	17
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	1211503	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12274032	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12274302	23
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12323204	12
Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	123508	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	12A05-N05	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	12C30-N02	2
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	12c30-n02	1
Anzag	Erdnussöl, raffiniertes	12c30n02	1
Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	12C30-N02	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	12H31-N05	3
Anzag	Erdnussöl, raffiniertes	12H31N05	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	12J23-N01	3
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13129202	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	12J23-N01	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13129203	27
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13306102	3
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	13306106	12
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	13G30-N05	5
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	1335884	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	13g30-n05	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14115405	3
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	21121205	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	24081208	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	26061203	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	3813E1954	1
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	284286	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	30101312	1
Anzag 16.01.13 ek.5.13	Erdnussöl, raffiniertes	5204402	10
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	277813	1
Fagron	Erdnussöl, raffiniertes	5012A-01954	1
Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	5103001	1
Henry Lamotte	Erdnussöl, raffiniertes	520442	1
H.Lamotte/Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	5231601	4
Phönix	Erdnussöl, raffiniertes	5404101	3
Bombastus	Erdnussöl, raffiniertes	80370408	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	13396403	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	15047201	2
Henry Lamotte Oils	Lebertran (Typ A)	5529601	32
Caelo	Lebertran (Typ A)	12346810	5
Henry Lamotte Oils	Lebertran (Typ A)	5693101	4
Caelo	Lebertran (Typ A)	13106201-3392131070	1
henry lamotte oils	Lebertran (Typ A)	5437202	30
Caelo	Jojobaöl, nativ	14284204	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	21041504	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	10071307	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	3071301	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	11078605	2
DAC 2006	Jojobaöl, nativ	11358102	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	11358103	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	12114702	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	12114703	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	12217009	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	12217008	2
Caelo	Jojobaöl, nativ	12217003	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	12217010	4
Großhandel	Jojobaöl, nativ	12217004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Jojobaöl, nativ	13011202	5
Caelo	Jojobaöl, nativ	13011203	3
Caelo	Jojobaöl, nativ	13011204	4
Caelo	Jojobaöl, nativ	13129001	2
Caelo	Jojobaöl, nativ	13129004	4
Caelo	Jojobaöl, nativ	13129005	2
Caelo	Jojobaöl, nativ	13129006	4
Caelo	Jojobaöl, nativ	13287701	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	15011412	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	17121302	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	19061307	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	25101303	1
Bombastus	Jojobaöl, nativ	276323	1
Taoasis	Jojobaöl, nativ	4674401-67053	1
Anzag/	Jojobaöl, nativ	5115601	1
HenryLamotte	Jojobaöl, nativ	5172601	10
HenryLamotte	Jojobaöl, nativ	4957101	1
Henry Lamotte	Jojobaöl, nativ	5194301	3
Taoasis	Jojobaöl, nativ	5225101-108329	1
Taoasis	Jojobaöl, nativ	5406801-111877	1
Taoasis	Jojobaöl, nativ	5406801-111216	1
Henry Lamotte	Jojobaöl, nativ	5429201	2
Taoasis	Jojobaöl, nativ	5336301-111368	1
Taoasis	Jojobaöl, nativ	5336301-109515	1
Taoasis	Jojobaöl, nativ	5445301-112580	3
Bombastus	Jojobaöl, nativ	281299	1
H. Lamotte/Noweda	Lebertran (Typ A)	119929	9
Henry Lamotte Oils GmbH...	Lebertran (Typ A)	123823	11
Caelo	Lebertran (Typ A)	3021402	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Lebertran (Typ A)	123420L900	1
Henry Lamotte Oils	Lebertran (Typ A)	2101204	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	3121201	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	5061202	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	5091309	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	10061302	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	6021302	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	11315303	2
Caelo	Lebertran (Typ A)	10101207	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	12009301	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	11315302	2
Caelo	Lebertran (Typ A)	11081202	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	12009302	5
Anzag 17.12.2012	Lebertran (Typ A)	12062501	7
Caelo	Lebertran (Typ A)	12126102	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	12148703	7
Caelo	Lebertran (Typ A)	121487703	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	13011301	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	13069201	1
Großhandel	Lebertran (Typ A)	13106201	10
Caelo	Lebertran (Typ A)	13277706	6
Caelo	Lebertran (Typ A)	14061312	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	18031308	1
Henry Lamotte	Lebertran (Typ A)	18101303	1
Henry Lamotte	Lebertran (Typ A)	20021413	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	21111204	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	25091210	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	26061202	1
Henry Lamotte	Lebertran (Typ A)	26111303	1
lamotte	Lebertran (Typ A)	5029205	4
Henry Lamotte	Lebertran (Typ A)	30041303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lebertran (Typ A)	5228001	11
Henry Lamotte Oils GmbH	Lebertran (Typ A)	5029207	3
H.Lamotte/Noweda	Lebertran (Typ A)	5228004	7
Caelo	Lebertran (Typ A)	2121404	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	4061403	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	10061501	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	10031501	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	5081402	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	8071504	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	13277707	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	21101401	1
Großhandel	Lebertran (Typ A)	196403	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	17011503	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	23121414	1
Henry Lamotte	Lebertran (Typ A)	26111402	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	28071504	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	28041507	1
lamotte/Gehe	Lebertran (Typ A)	5641901	4
Caelo	Lebertran (Typ A)	12009308	1
Fagron	Lebertran (Typ A)	12H15-N02	1
Caelo	Lebertran (Typ A)	13065503	2
Caelo	Lebertran (Typ A)	13347501	1
Gehe	Lebertran (Typ A)	2613A-01985	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Lebertran (Typ A)	4931805	1
EUro/AHD	Sojalecithin, flüssig	1305019-01	2
Gehe	Sojalecithin, flüssig	21022111/2	1
Henry/Jenne	Leinöl, natives	103277	3
Lamotte	Leinöl, natives	124116	3
Henry/AHD	Leinöl, natives	124337	2
Bombastus	Leinöl, natives	285121	1
statfold	Leinöl, natives	29409	1
Gehe	Leinöl, natives	288025	1
Bombastus	Leinöl, natives	266111	1
statfold	Leinöl, natives	33588	2
Bombastus	Leinöl, natives	271645	2
Bombastus	Leinöl, natives	272528	1
Gehe	Leinöl, natives	273676	1
Kruger/Lamotte/30.12.13	Leinöl, natives	102503	1
Phönix 11.09.2012	Leinöl, natives	118553	1
Noweda / Henry Lamotte	Leinöl, natives	119529	1
Noweda / Henry Lamotte	Leinöl, natives	119677	2
Gehe	Leinöl, natives	12041701	2
Caelo	Leinöl, natives	7111204	1
Caelo	Leinöl, natives	12217504	2
Caelo	Leinöl, natives	12217505	2
Henry Lamotte Oils GMBH...	Leinöl, natives	12D05-N02	1
Caelo	Leinöl, natives	12274205	2
Caelo	Leinöl, natives	13178209	1
Gehe	Leinöl, natives	13178203	3
Caelo	Leinöl, natives	14087908	2
Caelo	Leinöl, natives	23021302	1
Bombastus	Leinöl, natives	275487	2
Bombastus	Leinöl, natives	276105	1
Bombastus	Leinöl, natives	276106	1
Bombastus	Leinöl, natives	280711	1
Bombastus	Leinöl, natives	279769	1
Bombastus	Leinöl, natives	281489	1
Bombastus	Leinöl, natives	274875	1
Bombastus	Leinöl, natives	282391	1
Caelo	Lorbeeröl	14176301	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macadamiaöl, raffiniert	13012106	1
Caelo	Macadamiaöl, raffiniert	14179304	2
Kehr / Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	50115PML01	1
Caelo	Maisöl, raffiniert	11267907	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	50115PML02	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	8041501	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	10061502	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	120914HAS01	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	120814HAS01	1
Caelo	Maisöl, raffiniert	13010707	1
Aliance Hearthcave 11.0...	Mandelöl, raffiniertes	13236402	9
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13350002	7
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13350003	7
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13350006	7
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042702	1
Caelo/ Noweda	Mandelöl, raffiniertes	14042704	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042705	4
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	14042706	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042707	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042708	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042714	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042717	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14139310	6
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14215808	3
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14215809	3
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	1439310	1
Gehe Kassel	Mandelöl, raffiniertes	14215814	1
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	14F04-B01-294721	2
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	14F04-B01	1
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	14D24-B07-296709	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	15071406	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	15078403	1
GEHE 11.05.	Mandelöl, raffiniertes	15078404	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	16021510	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	17061403	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	17111402	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	18081402	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	283801	2
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	284967	2
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	284968	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	290714HJK01	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	290714HJK02	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	29081404	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	291509	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	30121416	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	31031403	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Mandelöl, raffiniertes	5415901	35
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	47/2014	1
Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	561001	1
Gehe/Henry Lamotte Oils...	Mandelöl, raffiniertes	5615001	19
Phönix/Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	5615003	7
Henry Lamotte Oils GmbH	Mandelöl, raffiniertes	5703001	2
Lamotte/Phönix	Mandelöl, raffiniertes	5703101	5
Lamotte / Noweda	Mandelöl, raffiniertes	5748601	3
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	267099	2
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	269484	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	270829	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	270830	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	273578	4
Phönix 15.03.2013	Mandelöl, raffiniertes	273579	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	274564	1
Taoasis	Mandelöl, raffiniertes	102235-111893	1
Henry Lamotte Gmbh, Mer...	Mandelöl, raffiniertes	130145	26
Erika apotheke	Mandelöl, raffiniertes	130415	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	21112HML01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	3236406	1
Taoasis	Mandelöl, raffiniertes	3548810	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	21112PML01	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	40613HML01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	4061202	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	40613PML01	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	40613PML02	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	50612HML01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	5111208	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	514Q1950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	6081202	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	80213HJK02	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	60913HJK01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	7091206	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	914E1950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	1113E-01950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	1131303	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11314206	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11227406	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11227407	1
Noweda	Mandelöl, raffiniertes	11314209	3
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11314208	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	11314201	1
Taoasis	Mandelöl, raffiniertes	118979-108698	1
Taoasis	Mandelöl, raffiniertes	119249-109910	1
Phönix	Mandelöl, raffiniertes	12041801	12
Noweda	Mandelöl, raffiniertes	12041803	3
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12041802	1
Henry Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	12061302	1
Euro OTC	Mandelöl, raffiniertes	1207014-01	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12080801	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12080803	9
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12080806	5
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12153501	5
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12153502	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12153505	5
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12153506	4
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12357101	21
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12357102	3
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12357103	6
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12357111	5
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12357110	1
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	12J26-N05	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	12367101	1
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	12A18-N09	1
Euro OTC	Mandelöl, raffiniertes	1301001-02	2
J.H.Müller/direkt/17.05...	Mandelöl, raffiniertes	130103	1
J.H.Müller/direkt/01.08...	Mandelöl, raffiniertes	130327	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13091308	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13101203	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13178003	15
Gehe	Mandelöl, raffiniertes	13178004	9
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13178009	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13178011	11
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13236401	15

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Mandelöl, raffiniertes	13236403	4
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13236406	9
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13236411	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13350007	1
Fagron	Mandelöl, raffiniertes	13C25-N20	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	13H08-N11	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	140113HML01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14139301	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	140113PML01	1
Primavera	Mandelöl, raffiniertes	15510141	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	1601311950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	1602211950	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	160414HML01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	17021405	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	17121303	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2002311950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	20081301	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2013U01950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	20150612-2	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	21011304	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	21021303	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	210313HJK01	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	22071303	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	22081205	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	22111301	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	240214HJK01	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2713U1950	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	25041303	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	276542	3
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	277912	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2405211950	1
Gehe 06.05.2013	Mandelöl, raffiniertes	276611	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	279230	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	282093	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	31121205	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	4313E1950	1
Lamotte/Anzag 30.06.2012	Mandelöl, raffiniertes	5162801	2
Lamotte/Anzag 12.06.2012	Mandelöl, raffiniertes	5177001	13
ANZAG	Mandelöl, raffiniertes	5214206	23
Noweda	Mandelöl, raffiniertes	5269301	23
Lamotte/gehe	Mandelöl, raffiniertes	5274206	1
Henry Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	5369301	1
Phönix	Mandelöl, raffiniertes	543801	1
Henry Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	543802	1
Taoasis	Mandelöl, raffiniertes	5452701-111421	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Mandelöl, raffiniertes	5493001	6
Taoasis	Mandelöl, raffiniertes	5511701-1113571	1
lamotte/Noweda	Mandelöl, raffiniertes	74760	1
Spinnrad GmbH	Mandelöl, raffiniertes	713301223	1
Spinnrad GmbH	Mandelöl, raffiniertes	913301224	1
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	124363	4
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	145581	3
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	145802	9
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	150827	4
taoasis/Noweda	Nachtkerzenöl, raffiniert	37282-115267	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	5011508	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	5061505	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	7011502	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	10101404	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1210012-01	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1210012-02	10
Großhandel	Nachtkerzenöl, raffiniert	1304018-02	3
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14002501	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14002503	7
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1401033-01	2
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1401033-02	2
Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010904	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010908	7
Phoenix 04.12.14	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010905	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010910	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010913	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010918	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010980	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1407002-01	1
J.H. Müller	Nachtkerzenöl, raffiniert	140419	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1407002-02	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258601	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258603	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258606	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258608	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258610	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258617	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	150081403	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	14C07-B01-291800	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	15081402	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	15081401	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	15081404	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	15081403	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	15121405	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1813M-03075	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP273-116N	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	30031501	1
Allianz Healthcare 01.0...	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP562-124N	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	122966	7
Lamotte	Nachtkerzenöl, raffiniert	123121	5
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	123386	7
Anzag 30.05.2012	Nachtkerzenöl, raffiniert	144906	1
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	145553	6
Lamotte / Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	145675	6
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	145691	15
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	2011409	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	4061305	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	11019201	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1109004-01	1
Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	1109004-02	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Nachtkerzenöl, raffiniert	11150007	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12032901	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12032906	2
Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	12032908	3
Noweda	Nachtkerzenöl, raffiniert	12032910	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12032912	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Nachtkerzenöl, raffiniert	12032913	3
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1205023-01	10
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	1205023-02	8
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	120502302	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1205023-1	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	120543078-13	1
Gehe	Nachtkerzenöl, raffiniert	121112906	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112901	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112903	1
Noweda	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112905	6
Kehr	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112906	5
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112908	5
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112910	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112911	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112914	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112912	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12112915	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325101	10
Hustadt Apotheke	Nachtkerzenöl, raffiniert	1211905	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325103	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325105	7
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325106	17
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325107	7
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325109	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325110	3
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325111	10
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325113	6
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325114	3
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325115	3
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12325116	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	1232516	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	1235101	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	12355115	1
Fagron	Nachtkerzenöl, raffiniert	12J08-N04	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	1235106	1
J.H.Müller/direkt/17.05...	Nachtkerzenöl, raffiniert	130127	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1304018-01	8
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	130401801	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121804	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121806	3
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121807	6
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121808	11
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121809	9
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121812	6
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121813	3
Sanacorp	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121814	4
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121816	5
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	13121818	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	1312809	1
Fagron	Nachtkerzenöl, raffiniert	13E06-N09	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	1312812	1
müller	Nachtkerzenöl, raffiniert	1401332X	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	160213003	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	20140612-18	1
weltecke/Noweda	Nachtkerzenöl, raffiniert	80010212	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	869-100N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP869-100/1N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP191-088N	2
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP094-115N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP191-088/1N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP676-078N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	Ap869-100N	1
Phoenix	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP869100N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP920-114/1N	1
Audor Pharma	Nachtkerzenöl, raffiniert	AP920-114N	4
allcura	Nachtkerzenöl, raffiniert	L2641	1
Caelo	Leinöl, natives	263894	1
Caelo	Leinöl, natives	13178210	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Olivenöl, natives	1081402	1
Euro OTC	Leinöl, natives	13058506	1
Caelo	Olivenöl, natives	2061503	1
Caelo	Olivenöl, natives	5011503	1
statfold	Leinöl, natives	8001-26-1	1
PHOENIX 03.03.2014	Olivenöl, natives	1305014-01	1
Caelo	Olivenöl, natives	13051402	1
Caelo	Olivenöl, natives	13350102	7
Caelo	Olivenöl, natives	13350103	7
Caelo	Olivenöl, natives	14024407	3
Fagron	Olivenöl, natives	13J25-B04	1
Caelo	Olivenöl, natives	14024408	3
Caelo	Olivenöl, natives	14024409	3
Caelo	Olivenöl, natives	14071504	1
Caelo	Olivenöl, natives	14070802	1
Caelo	Olivenöl, natives	14118603	8
Caelo	Olivenöl, natives	14118604	4
Caelo	Olivenöl, natives	14118606	5
Caelo	Olivenöl, natives	14182301	4
Caelo	Olivenöl, natives	14182302	2
Caelo	Olivenöl, natives	14182304	4
Caelo	Olivenöl, natives	14306902	1
Caelo	Olivenöl, natives	14306906	3
Caelo	Olivenöl, natives	15112706	1
Caelo	Olivenöl, natives	20061502	1
Caelo	Olivenöl, natives	24031502	1
Caelo	Olivenöl, natives	24081507	1
Bombastus	Olivenöl, natives	279608	4
Bombastus	Olivenöl, natives	282963	7
Bombastus	Olivenöl, natives	284144	8
gehe	Olivenöl, natives	285942	6
Bombastus	Olivenöl, natives	286533	5
Gehe	Olivenöl, natives	287259	3
Brücken-Apotheke	Olivenöl, natives	288752	7
Bombastus	Olivenöl, natives	292369	2
Bombastus	Olivenöl, natives	290924	2
Raben-Apotheke Mildenau	Olivenöl, natives	5623601	3
Lamotte / Alliance Heal. ...	Olivenöl, natives	5671601	2
Henry Lamotte	Olivenöl, natives	5671901	2
Bombastus	Olivenöl, natives	274236	9
Noweda	Olivenöl, natives	272270	8
Caelo	Olivenöl, natives	114Q-02000	1
Lamotte	Olivenöl, natives	123773	5
Caelo	Olivenöl, natives	3071302	1
Caelo	Olivenöl, natives	11376905	3
Caelo	Olivenöl, natives	12077701	19
Caelo	Olivenöl, natives	11376906	4
Caelo	Olivenöl, natives	12077702	5
fargon	Olivenöl, natives	1212022-01	4
Caelo	Olivenöl, natives	12141305	4
Caelo	Olivenöl, natives	12141306	15
Caelo	Olivenöl, natives	12141309	6
Caelo	Olivenöl, natives	12274104	6
Caelo	Olivenöl, natives	12274105	1
Caelo	Olivenöl, natives	12274106	12
Euro OTC	Olivenöl, natives	12274109	3
Caelo	Olivenöl, natives	13010904	22
Caelo	Olivenöl, natives	13010906	13
Caelo	Olivenöl, natives	130109062x	1
Caelo	Olivenöl, natives	13010907	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Olivenöl, natives	13010911	12
Caelo	Olivenöl, natives	13147001	7
Caelo	Olivenöl, natives	13147002	8
Caelo	Olivenöl, natives	13147004	13
Caelo	Olivenöl, natives	13224701	4
Caelo	Olivenöl, natives	13224702	4
Caelo	Olivenöl, natives	13224703	13
Caelo	Olivenöl, natives	13224704	12
Caelo	Olivenöl, natives	13350101	2
Caelo	Olivenöl, natives	13350104	4
Caelo	Olivenöl, natives	13350105	1
Fagron	Olivenöl, natives	13C08-N06	9
Fagron	Olivenöl, natives	13G18-B08-286424	2
Caelo	Olivenöl, natives	16011404	1
Gehe	Olivenöl, natives	277050	9
Caelo	Olivenöl, natives	25021404	1
Bombastus	Olivenöl, natives	275757	5
Caelo	Olivenöl, natives	16121306	1
Bombastus	Olivenöl, natives	278583	8
Bombastus	Olivenöl, natives	279609	7
Bombastus	Olivenöl, natives	281209	6
Bombastus	Olivenöl, natives	281898	4
Caelo	Olivenöl, natives	28121202	1
Caelo	Olivenöl, natives	30071305	1
Caelo	Olivenöl, natives	31081206	1
Lamotte/ Anzag	Olivenöl, natives	5271504	7
Noweda/Anzag	Olivenöl, natives	5272401	14
Henry Lamotte, Noweda	Olivenöl, natives	5372701	6
Phoenix	Olivenöl, natives	5464901	6
Gehe	Olivenöl, natives	5470202	12
Hedinger	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010915	5
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14010917	1
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258604	2
Caelo	Nachtkerzenöl, raffiniert	14258612	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	13040-18-01	1
Noweda	Mandelöl, raffiniertes	11078806	1
Lamotte/Krieger	Mandelöl, raffiniertes	5081301	1
Noweda	Erdnussöl, raffiniertes	11B16-N02	2
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	12203806	3
Bergland	Borretschöl raffiniert, stab...	H300590	2
Bombastus	Jojobaöl, nativ	267834	1
Caelo	Jojobaöl, nativ	11078606	1
Caelo	Walnussöl, raffiniert	10328802	1
Caelo	Walnussöl, raffiniert	11167103	1
henry lamotte oils	Jojobaöl, nativ	5055401	1
Caelo	Macadamiaöl, raffiniert	13012104	1
Taoasis	Macadamiaöl, raffiniert	4976601-92844	1
Euro OTC	Nachtkerzenöl, raffiniert	1503031-01	1
Taoasis	Nachtkerzenöl, raffiniert	3723-107968	1
Taoasis	Nachtkerzenöl, raffiniert	12096-99883	2
Noweda	Nachtkerzenöl, raffiniert	E1106072	1
Caelo	Olivenöl, natives	14306905	1
Bombastus	Olivenöl, natives	273871	3
Bombastus	Olivenöl, natives	270970	3
HL/N/25.02.13 PZN:3649899	Olivenöl, natives	5283901	4
Bombastus	Olivenöl, natives	oo270970	1
lamotte	Sesamöl, raffiniert	123488	4
henry lamotte	Sesamöl, raffiniert	122972	4
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	14127906	1
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	13065302	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Lorenz	Traubenkernöl, raffiniert	13065310	1
Noweda	Oleyloleat (stabilisiert)	11/08-N03	1
Fagron	Oleyloleat (stabilisiert)	11K25-N09	1
Fagron	Oleyloleat (stabilisiert)	11L08-N03	1
Fagron	Oleyloleat (stabilisiert)	11I08-N03	1
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	14129007	1
Bombastus	Olivenöl, natives	289094	3
Caelo	Oleyloleat (stabilisiert)	14129003	1
Bombastus	Olivenöl, natives	290403	3
Bombastus	Olivenöl, natives	294035	1
Bombastus	Olivenöl, natives	4328413	1
Bombastus	Olivenöl, natives	277049	1
Lamotte / Noweda	Olivenöl, natives	124392	2
Bombastus	Olivenöl, natives	283762	1
Caelo	Olivenöl, natives	2021501	1
Caelo	Olivenöl, natives	2021502	1
Caelo	Olivenöl, natives	7031501	1
Caelo	Olivenöl, natives	7051507	1
Caelo	Olivenöl, natives	8121404	1
Fagron	Olivenöl, natives	13J25-B04-289441	1
Caelo	Olivenöl, natives	14024410	4
Caelo	Olivenöl, natives	17041404	1
Caelo	Olivenöl, natives	17051403	1
Caelo	Olivenöl, natives	18031506	1
Caelo	Olivenöl, natives	18041502	1
Caelo	Olivenöl, natives	23121413	1
Caelo	Olivenöl, natives	26071403	1
Caelo	Olivenöl, natives	26091403	1
Caelo	Olivenöl, natives	28051405	1
Bombastus	Olivenöl, natives	289095	4
Bombastus	Olivenöl, natives	4613M-02000	1
Bombastus	Olivenöl, natives	294034	1
Lamotte / Gehe	Olivenöl, natives	5734701	1
Bombastus	Olivenöl, natives	256053	1
Gehe	Olivenöl, natives	265359	3
Noweda	Olivenöl, natives	267376	3
Bombastus	Olivenöl, natives	266513	1
Noweda	Olivenöl, natives	268118	1
Gehe	Olivenöl, natives	269674	3
Bombastus	Olivenöl, natives	270971	1
Bombastus	Olivenöl, natives	273659	3
Caelo	Olivenöl, natives	1031302	1
Caelo	Olivenöl, natives	4041303	1
Caelo	Olivenöl, natives	4101312	1
Caelo	Olivenöl, natives	6111208	1
Caelo	Olivenöl, natives	7071206	1
Caelo	Olivenöl, natives	10111201	1
Caelo	Olivenöl, natives	406212000	1
Caelo	Olivenöl, natives	503312000	1
Caelo	Olivenöl, natives	11063901	1
Caelo	Olivenöl, natives	713I-02000	1
Caelo	Olivenöl, natives	11227001	1
Caelo	Olivenöl, natives	11063906	1
Caelo	Olivenöl, natives	11227002	2
Caelo	Olivenöl, natives	11227011	2
Gehe	Olivenöl, natives	11C16-N08	1
Caelo	Olivenöl, natives	120777027-13	1
Resana GmbH	Olivenöl, natives	1208-3652	1
Caelo	Olivenöl, natives	12141308	3
Caelo	Olivenöl, natives	12141310	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Olivenöl, natives	12274102	3
Caelo	Olivenöl, natives	1214306	1
Fagron	Olivenöl, natives	12A18-N08	2
Wolf Handelsgesellschaft	Olivenöl, natives	128972ES	1
Fagron	Olivenöl, natives	12I07-N07	4
Caelo	Olivenöl, natives	12274108	1
Fagron	Olivenöl, natives	12107-N07	1
Caelo	Olivenöl, natives	13021410	1
Caelo	Olivenöl, natives	1301094	1
Caelo	Olivenöl, natives	13081204	1
Caelo	Olivenöl, natives	13224706	4
Caelo	Olivenöl, natives	1324704	1
Caelo	Olivenöl, natives	13350106	4
J.H. Müller	Olivenöl, natives	140115	1
Phoenix	Olivenöl, natives	1406009-01	1
Caelo	Olivenöl, natives	14111306	1
Caelo	Olivenöl, natives	1509212000	1
Caelo	Olivenöl, natives	20061207	1
Caelo	Olivenöl, natives	20270912-4	1
Caelo	Olivenöl, natives	24011303	1
Caelo	Olivenöl, natives	2113Q02000	1
Caelo	Olivenöl, natives	24011408	1
Caelo	Olivenöl, natives	29041301	1
Henry Lamotte	Olivenöl, natives	5107101	5
Caelo	Olivenöl, natives	3313I-02000	1
HenryLamotte	Olivenöl, natives	5232201	12
Lamotte / Gehe	Olivenöl, natives	5127501	1
Bombastus	Olivenöl, natives	60081503	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2101405	1
Henry Lamotte	Sesamöl, raffiniert	124494	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	6031506	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13172908	2
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13261603	5
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	1232304	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13261604	2
Caelo	Aprikosenkernöl, raffiniert	13357604	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	14024501	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042703	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14042710	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	14111401	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14215804	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	14215805	1
Schubert / Phoenix	Sonnenblumenöl, raffiniertes	1423F0-2027	2
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	15080602	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	15015104	1
Bombastus	Weizenkeimöl, raffiniert	283449	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	181114HML01	1
Bombastus	Sonnenblumenöl, raffiniertes	281796	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	15806001	1
Bombastus	Sonnenblumenöl, raffiniertes	285243	1
Henry Lamotte Oils/Jenn...	Sesamöl, raffiniert	5514801	2
Phoenix/Lamotte	Sesamöl, raffiniert	5634501	1
Fagron	Avocadoöl, raffiniertes	12F25-N12	1
Henry Lamotte	Borretschöl raffiniert, stab...	145678	2
Sanacorp	Avocadoöl, raffiniertes	713301202	1
Caelo	Borretschöl raffiniert, stab...	13170603	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	8061303	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	107063	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	1224302	1
Euro OTC	Erdnussöl, raffiniertes	1301015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	16011403	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	28021406	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	28031304	1
Caelo	Erdnussöl, raffiniertes	5314601	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	2021303	1
Anzag/Leyh Pharma am	Mandelöl, raffiniertes	13236404	3
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	133500006	1
Caelo	Mandelöl, raffiniertes	1335006	1
Eigenherstellung	Mandelöl, raffiniertes	240513HML01	1
Bombastus	Mandelöl, raffiniertes	274565	1
Lamotte	Mandelöl, raffiniertes	548302	1
Fagron	Nachtkerzenöl, raffiniert	13E06-No9	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	11224108	2
Euro OTC	Sesamöl, raffiniert	1205407	1
Phönix 12.12.12	Sesamöl, raffiniert	12054508	4
Caelo	Sesamöl, raffiniert	12054501	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13011104	4
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13011105	7
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13011107	5
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13172906	4
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13011109	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	25051305	1
Henry Lamotte Oils	Sesamöl, raffiniert	5319201	3
Bombastus	Sonnenblumenöl, raffiniertes	274107	1
Caelo	Sonnenblumenöl, raffiniertes	12009804	2
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	12149205	1
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	12149204	5
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	13065309	4
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	12220304	2
Caelo	Walnussöl, raffiniert	13338302	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	12220307	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13011505	4
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	12220306	2
Euro OTC	Weizenkeimöl, raffiniert	1305015-01	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13011507	3
Fagron	Weizenkeimöl, raffiniert	13D22-N13	1
Caelo	Rapsöl, raffiniert	12054406	2
Fagron	Rapsöl, raffiniert	13011003	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	10011503	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	11081513	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	14170004	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	13397402	1
Henry Lamotte Oils GmbH.	Sesamöl, raffiniert	5639301	2
Lamotte	Sesamöl, raffiniert	123826	4
Caelo	Sesamöl, raffiniert	10241803	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	11224103	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	1205408	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	1301105	1
Lamotte	Sesamöl, raffiniert	4711A-02016	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	14101302	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	17011405	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	21051305	1
HenryLamotte/Phoenix	Sesamöl, raffiniert	5135601	1
Caelo	Sesamöl, raffiniert	30051201	1
Euro OTC	Sojalecithin, flüssig	614E3336	1
Euro OTC	Sojalecithin, flüssig	1404022-01	1
Euro OTC	Sojalecithin, flüssig	20061209	1
Euro OTC	Sojalecithin, flüssig	1204028-01	1
Wolf Handelsgesellschaft	Sonnenblumenöl, raffiniertes	1822313	1
Bombastus	Sonnenblumenöl, raffiniertes	271457	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sonnenblumenöl, raffiniertes	11000605	2
J.H. Müller	Sonnenblumenöl, raffiniertes	140229	1
Gehe	Sonnenblumenöl, raffiniertes	11126606	1
Wolf Handelsgesellschaft	Sonnenblumenöl, raffiniertes	1692305SK	1
Bombastus	Sonnenblumenöl, raffiniertes	275830	1
Noweda / Henry Lamotte	Sonnenblumenöl, raffiniertes	5422401	2
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	12149210	1
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	10222901	1
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	13174601	1
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	12149211	1
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	12149212	3
Caelo	Traubenkernöl, raffiniert	12149203	1
Caelo	Walnussöl, raffiniert	13202401	2
Caelo	Walnussöl, raffiniert	12214902	1
Hepart AG	Walnussöl, raffiniert	12214904	2
Voegele	Walnussöl, raffiniert	2013113013	2
Caelo	Walnussöl, raffiniert	24101309	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	5011502	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13261601	4
Bombastus	Weizenkeimöl, raffiniert	286986	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	11227305	2
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13011501	3
Großhandel	Weizenkeimöl, raffiniert	12220302	1
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13011503	2
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13011508	2
Caelo	Weizenkeimöl, raffiniert	13261605	1

- 25 504 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 795 Chargen von 285 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triglyceride* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	2575	0	23 736
Typ B	0	1821	116	22 773
Typ C	0	2705	82	25 276

Die Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 99,7670 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	94,0114 % (> 93,8565 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4885 %)	97,0578 % (> 96,9501 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30044	30044	0,00	29,79
30049	30049	0,00	30,30
30192	31216	6,99	64,40
30200	31216	9,86	65,23
30294	31322	3,92	55,62
30522	31172	4,42	74,28
30550	31210	3,92	61,26
30647	31350	4,09	43,45
30679	31178	2,49	68,87
30754	31496	7,66	30,68
30840	31250	4,72	33,12
30855	31708	3,12	69,57
30863	31496	8,41	29,05
30873	31215	3,97	45,91
30878	31361	6,11	68,34
30981	30981	0,00	65,05
31016	31016	0,00	56,74
31034	31523	4,02	32,26
31121	31121	0,00	64,94
31122	31122	0,00	32,39
31156	31156	0,00	26,59
31161	31161	0,00	61,35
31172	31172	0,00	73,24
31178	31178	0,00	67,39
31210	31210	0,00	56,87
31215	31215	0,00	45,80
31216	31216	0,00	63,91
31217	31217	0,00	57,32
31246	31246	0,00	34,81
31250	31250	0,00	29,66
31274	31274	0,00	54,81
31322	31322	0,00	48,23
31326	31172	6,57	74,08
31332	31332	0,00	50,16
31336	31336	0,00	36,62
31337	31350	7,04	39,31

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31344	31217	1,85	57,31
31346	31246	4,95	35,36
31350	31350	0,00	46,07
31356	31336	2,89	32,97
31361	31361	0,00	63,80
31362	31161	4,57	62,11
31374	31217	2,59	56,57
31375	31375	0,00	28,93
31376	31609	2,25	45,57
31378	31491	3,60	58,59
31380	31708	4,56	63,66
31382	31382	0,00	32,18
31384	31161	2,85	61,01
31460	31460	0,00	67,17
31482	31322	1,16	46,94
31491	31491	0,00	55,78
31496	31496	0,00	29,42
31519	31322	2,22	46,78
31523	31523	0,00	28,11
31540	31178	1,68	67,85
31572	31572	0,00	65,56
31584	31382	5,46	30,89
31585	30049	4,54	27,02
31589	31708	3,06	66,12
31609	31609	0,00	47,07
31616	31156	5,42	24,36
31643	31216	5,01	61,83
31662	31336	5,10	28,05
31677	31361	4,58	65,42
31708	31708	0,00	65,53

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triglyceride, mittelkettige**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 31483-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triglyceride, mittelkettige; Miglyol®812; Neutralöl; Oleum neutrale; Triglycerida saturada media

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triglyceride, mi...	13392404	31483	40	AR-14-FG-012976-01
Caelo	Triglyceride, mi...	13348507	31484	40	20131028
Euro OTC	Triglyceride, mi...	1402019-01	31485	40	20140317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Triglyceride, mittelkettige	zu erfassen	40
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13392404	20
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13348507	20
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1402019-01	20

- 25 190 Spektren aus insgesamt 671 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 303 Spektren von 133 *Apo-Ident*-Kunden aus 99 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	14380802	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	6061201	1
v.d.l	Triglyceride, mittelkettige	10356201	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	10356205	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	11207501	2
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	110321	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	11301105	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Triglyceride, mittelkettige	11207502	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	11301106	10
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	11L19-N20	3
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12078603	11
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13081205	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	12A20-N16	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	11031502	1
Gehe	Triglyceride, mittelkettige	14D23-B02-293330	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	6051503	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	27101202	1
Phönix 07.11.12	Triglyceride, mittelkettige	58447	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	1115805	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	2101305	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	8011301	1
Apotheke in Steinkuhl	Triglyceride, mittelkettige	101110	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	101001	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	11301109	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12078604	14
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12078605	4
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1210002-01	10
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12101303	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12256504	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	1225604	1
Noveda	Triglyceride, mittelkettige	12256505	21
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	1226505	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	1235601	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12356901	6
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12356903	10
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12356904	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12356908	15
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12356909	2
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	12104-N07	7
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	1256505	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	12K07-N22	4
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13095304	6
celo/phönix	Triglyceride, mittelkettige	13095306	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13098601	8
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13098605	6
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13177101	4
Gehe	Triglyceride, mittelkettige	13177102	21
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	13E24-N04	12
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13348502	5
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	14098306	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	1803111	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	18031307	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	18111309	1
HCT Pharma	Triglyceride, mittelkettige	2012100833	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	20270312-3	1
Bionorica	Triglyceride, mittelkettige	69719	2
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	67940	2
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	2113Q01998	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	31051303	1
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	58448	2
EuRho	Triglyceride, mittelkettige	4121201	1
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1105005-01	2
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1111037-01	4
Caesar/Noweda	Triglyceride, mittelkettige	11301104	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	614M1998	1
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1205015-01	2
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	130200401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1302004-01	13
Eurho/Phoenix	Triglyceride, mittelkettige	13095303	2
Caesar/Noweda	Triglyceride, mittelkettige	13177109	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13348503	3
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	13348506	1
Hansen&Rosenthal/Phönix	Triglyceride, mittelkettige	1406016-01	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	3413I-01998	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	14G25-B03-296937	2
Bionorica Ethics/AHD	Triglyceride, mittelkettige	62424	2
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1411009-01	2
EuRho/Phönix	Triglyceride, mittelkettige	1411009-02	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	15080603	1
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1007009-01	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	10356208	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	10K09-0031	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	11154602	2
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	11C22-N03	1
Phönix	Triglyceride, mittelkettige	11320508	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	11G28-N07	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	12253802	4
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	12104-N07	1
Gehe	Triglyceride, mittelkettige	1302004	1
EuRho/Phönix	Triglyceride, mittelkettige	13020004-02	1
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1302004-02	5
Sanacorp	Triglyceride, mittelkettige	130502	1
Euro OTC	Triglyceride, mittelkettige	1309025-01	2
Phönix 11.11.2014	Triglyceride, mittelkettige	13E2-N04	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	13H02-N03	1
Fagron	Triglyceride, mittelkettige	13j25-b11	1
THC Pharma	Triglyceride, mittelkettige	2012050379	1
Caelo	Triglyceride, mittelkettige	3113506	1
endima	Triglyceride, mittelkettige	112k04	1

- 27 988 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 686 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triglyceride, mittelkettige* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	80	20	25 190
Typ C	0	278	25	27 988

Die Substanz/Substanzgruppe *Triglyceride, mittelkettige* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	80,0000 % (> 77,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	91,7492 % (> 90,7591 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31483	31483	0,00	38,93
31484	31483	5,11	32,30
31485	31483	4,50	31,87

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Triglyceroldiisostearat
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30756-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triglyceroldiisostearat; Triglycerinum diisostearanicum; Triglyceroli diisostearas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triglyceroldiiso...	12018503	30756	40	20120201
Caelo	Triglyceroldiiso...	13081002	31219	40	1403749
Caelo	Triglyceroldiiso...	14118801	31338	40	20140425

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triglyceroldiisostearat	12018501	40

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triglyceroldiisostearat	14193003	1
Caelo	Triglyceroldiisostearat	12359401	3
Caelo	Triglyceroldiisostearat	13081002	3
Caelo	Triglyceroldiisostearat	14054802	4
Gehe	Triglyceroldiisostearat	14118801	1
Caelo	Triglyceroldiisostearat	14380504	2
Caelo	Triglyceroldiisostearat	14193008	2
Caelo	Triglyceroldiisostearat	12018503	2
Caelo	Triglyceroldiisostearat	11162902	1
Caelo	Triglyceroldiisostearat	12133303	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triglyceroldiisostearat	12359405	4
Caelo	Triglyceroldiisostearat	13236704	1
Caelo	Triglyceroldiisostearat	11074801	1

- 28 263 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 772 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triglyceroldiisostearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	28	0	28 263

Die Substanz/Substanzgruppe *Triglyceroldiisostearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	100,0000 % (> 78,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30756	31219	7,62	37,10
31219	31219	0,00	35,82
31338	31219	4,29	38,25

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vaseline-Gruppe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30006-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vaseline-Gruppe; Augensalbe, emulgierende DAC; Augenvaseline; Basisgel, hydrophobes DAC; Cordes Salbe; Emulgierende Augensalbe DAC; Emulgierendes hydrophobes Basisgel DAC; Eucerinum® anhydricum; Fettsalbe wasserfreie, abwaschbare; Gelatum basalis hydrophobicum; Gelatum basalis hydrophobicum emulsificans; Hydrophile Salbe DAB; Hydrophobes Basisgel DAC; Hydrophobes Basisgel, emulgierend DAC; Lanae alcoholum unguentum; Oculentum emulsificans; Oculentum simplex SR; Paraffin; Paraffinum; Pionier® PLW; Unguentum alcoholum lanae; Unguentum Alcoholum Lanae SR; Unguentum Cordes®; Unguentum emulsificans DAB; Unguentum ophthalmicum emulsificans; Vaseline, gelbes; Vaseline, weißes; Vaselinum album; Vaselinum album pro ophthalmicum; Vaselinum flavum; Wollwachsalkoholsalbe DAB; Wollwachsalkoholsalbe SR mit weißem Vaseline

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Vaseline, weißes	90292119	30006	39	I 2009 000 323
Caelo	Augenvaseline	09274706	30434	40	AR-12-FG-009178-01
Caelo	Vaseline, weißes	11374906	30466	60	20111230
ICHTHYOL	Fettsalbe wasser...	11A139	30477	40	1407435
apomix	Augensalbe, emul...	03B270212	30493	40	20120302
Caelo	Wollwachsalkohol...	11278101	30497	40	20111020
Caelo	Paraffin	12102101	30874	30	20120416
Caelo	Paraffin	12324307	30877	40	20121031
Caelo	Hydrophobes Basi...	12229003	30932	40	1405121
Caelo	Emulgierendes hy...	12343501	30933	40	1405098
Caelo	Vaseline, weißes	12374502	31009	40	20130102
Caelo	Vaseline, weißes	12032413	31010	40	20120203
Caelo	Hydrophobes Basi...	13299604	31168	40	20130909
apomix	Augensalbe, emul...	15B241013	31174	39	1405331
Caelo	Wollwachsalkohol...	12244302	31228	80	AR-15-FG-001376-01
Caelo	Wollwachsalkohol...	14032501	31272	40	1507263
Hansen & Rose...	Hydrophobes Basi...	1023472	31292	40	20140328
Caelo	Paraffin	13248007	31351	40	AR-15-FG-002534-01
Caelo	Paraffin	13390602	31358	40	AR-15-FG-002530-01
Caelo	Vaseline, weißes	13341601	31437	40	20131108
Caelo	Wollwachsalkohol...	14067001	31441	40	20140307
Caelo	Augenvaseline	13338710	31445	40	20131108
Caelo	Hydrophobes Basi...	14044601	31446	40	AR-15-FG-007940-01
Caelo	Hydrophile Salbe...	14024802	31456	40	AR-14-FG-012697-01
Caelo	Vaseline, weißes	13268421	31468	40	20130823
Caelo	Vaseline, gelbes	12321908	31473	40	AR-15-FG-002511-01
Euro OTC	Wollwachsalkohol...	1211017-01	31522	40	AR-14-FG-012695-01
Euro OTC	Vaseline, gelbes	1401017-01	31541	40	20140210
Caelo	Hydrophile Salbe...	14024802	31567	40	20140129
Caelo	Emulgierendes hy...	14276401	31570	40	AR-15-FG-014916-01
Euro OTC	Vaseline, gelbes	1401017-01	31586	40	20140210
Euro OTC	Paraffin	1409007-01	31587	40	20140929
Euro OTC	Vaseline, weißes	1405014-01	31590	40	20140702
Bombastus	Vaseline, weißes	290271	31601	40	20140929
ICHTHYOL	Fettsalbe wasser...	13A067	31602	40	1507406
Caelo	Augenvaseline	13338711	31610	40	AR-15-FG-008217-01
Caelo	Hydrophile Salbe...	13245302	31611	40	20131008
Fagron	Hydrophile Salbe...	14G08-T08-013954	31612	40	20140829
Euro OTC	Paraffin	1506021	31702	40	0000010380

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1608 Spektren von 39 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 24 703 Spektren aus insgesamt 578 Chargen von 206 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 793 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Vaseline, weißes	10094704	40
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	07A050	50
Euro OTC	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1007002-01	40
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	10307401	40
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A150	30
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11211502	40
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A070	40
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A161	40
Caelo	Vaseline, weißes	11374906	10
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A199	40
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11211601	40
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A202	40
Caelo	Paraffin	13248007	20
Caelo	Paraffin	13390602	20
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	14032501	40
Euro OTC	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1211017-01	20
Euro OTC	Vaseline, gelbes	1401017-01	20
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14024802	20
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	14276401	20
Euro OTC	Vaseline, gelbes	1401017-01	20
Euro OTC	Paraffin	1409007-01	20
Euro OTC	Vaseline, weißes	1405014-01	20
Bombastus	Vaseline, weißes	290271	20
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A067	20
Caelo	Augenvaseline	13338711	20
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245302	20
Fagron	Hydrophile Salbe DAB	14G08-T08-013954	20
Euro OTC	Paraffin	1506021	20
Caelo	Vaseline, weißes	123456	3

- 24 497 Spektren aus insgesamt 647 Chargen von 375 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2872 Spektren von 204 *Apo-Ident*-Kunden aus 1133 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda/apomix	Augensalbe, emulgierende DAC	1B070113	1
PHOENIX 03.03.2014	Augensalbe, emulgierende DAC	16B111113	1
Alliance Healthcare/Apo...	Augensalbe, emulgierende DAC	17A111113	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PKH GmbH Halle	Augensalbe, emulgierende DAC	1C080114	2
Caelo	Augenvaseline	5011507	1
Apomix	Augensalbe, emulgierende DAC	11B030912	1
PKH Halle / Noweda	Augensalbe, emulgierende DAC	7D210513	1
Apomix / Phönix	Augensalbe, emulgierende DAC	7A210513	1
Caelo	Augensalbe, emulgierende DAC	3A180213	3
Caelo	Augenvaseline	6021505	1
Caelo	Augenvaseline	13338713	5
Gehe	Augenvaseline	13338704	1
Phoenix Goettin	Augenvaseline	14124704	3
Caelo	Augenvaseline	14124707	2
Gehe	Augenvaseline	14124706	1
Caelo	Augenvaseline	14301804	1
Caelo	Augenvaseline	15050003	1
Caelo	Augenvaseline	19051504	1
Caelo	Augenvaseline	20101401	1
Caelo	Augenvaseline	24031503	1
Caelo	Augenvaseline	29101401	1
Caelo	Augenvaseline	31071502	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	14044601	3
gehe	Hydrophobes Basisgel DAC	10L14-T54-006109	3
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	14102502	2
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	14158003	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	13341703	3
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	14158002	2
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	282094	3
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	28111403	1
GEHE 02.12.2014	Hydrophobes Basisgel DAC	286013	2
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	289214	3
Phoenix	Hydrophobes Basisgel DAC	10L14-T54	2
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	12229005	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	12362503	3
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	12229001	6
11.07.13	Hydrophobes Basisgel DAC	12324704	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	12362504	2
Euro OTC	Hydrophobes Basisgel DAC	12362505	5
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	123662505	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hydrophobes Basisgel DAC	13165201	3
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	30071201	1
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	277443	4
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	279074	4
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	4091516	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	7011501	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13041504	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A042	6
Ichthyol / Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A068	7
Ichthyol/Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A089	2
ichthyol/Sanacorp	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A090	7
Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A091	3
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A138	3
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A140	3
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A141	2
Ichthyol / Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A142	6
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A153	3
Ichthyol / Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A156	3
Ichthyol/Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A158	1
Ichthyol/Ebert	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A159	2
Ichthyol / Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A166	4
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A171	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A178	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A180	2
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A181	4
ANZAG/Ichthyol Gesellsc...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A72	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A216	1
Gehe/Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A090	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14031409	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A006	1
Ichthyol/Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A047	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A055	2
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A056	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A061	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A057	1
Bombastus	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A060	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A062	3
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A078	1
Alliance health	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A079	2
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A063	2
Cealo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A113	1
Ichthyol-Gesellschaft/P...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14a114	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A114	1
phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A116	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A130	1
Cordes	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A117	2
Ichthyol / Sanacorp	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A168	1
Ichthyol-Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14A172	3
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	15A027	1
Gehe Kassel	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	15A021	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	15A040	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	414022-2-P	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	4913Q-02532	1
gebepharm	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	913I-02532	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	9A163	1
Ichthyol - Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A085	4
Kehr	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A187	5
Ichthyol-Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A177	1
Ichthyol / Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A146	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A118	2
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A202	9
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11a042	1
Ichthyol-Gesellschaft C...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A199	1
Ichthyol Gesellschaft C...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A171	1
Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A227	1
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A223	2
Ichthyol Gesellschaft C...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A054	2
IchthyolAnzag 10.05.2012	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A234	3
Ichthyol/Otto	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A020	1
Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A049	1
Phoenix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A056	3
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A022	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A060	3
Ichthyol/Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A064	3
Anzag	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A077	2
Ichthyol Gesellschaft C...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A058	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A078	3
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A079	5
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A102	6
Ichthyol / Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A115	8
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A121	2
Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A123	4
Sanacorp	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A129	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda/ Ichtyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A124	4
Ichthyol/Otto	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A130	6
Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A131	4
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12a145	1
ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A139	4
Corde	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12a152	2
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A146	1
Maros / Phoenix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A152	11
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A155	3
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12a155	2
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A156	3
Ichthyol Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A183	10
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A160	1
Ichthyol/Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A184	9
Sanacorp	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12a184	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A185	4
ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A190	3
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A205	5
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12a205	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A206	7
Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A211	2
Ichthyol/Otto	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12AI30	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	131A043	1
Ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A006	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A010	3
Ichthyol,Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13a009	2
IchthyolSanacorp	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A025	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A015	1
Cordes	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13a025	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A029	4
Ichthyol/Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A030	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A031	7
ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A032	3
Ichthyol/Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A033	1
Ichthyol-Gesellschaft, ...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A034	8
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A043	5
Ichthyol/Alliance healt...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A047	5
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A049	2
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A048	1
Ichthyol-Gesellschaft, ...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A050	6
Ichthyol/Anzag	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A049/13A050	1
Ichthyol Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A051	3
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A052	2
Hedinger	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A053	4
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A054	3
Ichthyol/Otto	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A055	6
Ichthyol/Anzag	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A067	2
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A106	5
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A107	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13a107	1
ichthyol/Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A109	3
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A111	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A112	2
ICHTHYOL	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A135	1
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A136	2
Ichthyol Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A137	1
Ichthyol/Krieger/23.05....	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A209	1
noweda/Ichtyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A043	1
Ichtyol,Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A047	2
Ichtyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A054	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	1413M-02532	1
Ichtyol/Phönix	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	4113Q-02532	1
ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	20201112-1	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	14087501	3
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13295801	3
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	14276301	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	14276401	1
Caelo	Augensalbe, emulgierende DAC	4A270212	1
Apomix	Augensalbe, emulgierende DAC	7C040612	1
Gehe 07,03,13	Emulgierendes hydrophobes Ba...	271904	5
PKH/Gehe	Augensalbe, emulgierende DAC	3B180213	1
Apomix / AHD	Augensalbe, emulgierende DAC	11B170713	1
PKH Halle / Noweda	Augensalbe, emulgierende DAC	9C250612	1
PKH/Gehe	Augensalbe, emulgierende DAC	10C170613	1
Noweda/ PKH Halle	Augensalbe, emulgierende DAC	16A061212	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12229003	5
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12343501	6
gehe 13.07.2013	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13066802	13
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13177601	7
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13361004	5
Phoenix 05.11.2013	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13165205	2
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	20081302	1
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	22011402	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	131255101	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13242602	5
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13255001	5
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13255101	14
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13255201	6
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14067201	2
Beiersdorf/Phönix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	34554710	3
Beiersdorf AG	Wollwachsalkoholsalbe DAB	40956810	5
Beiersdorf / Sanacorp	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41026910	4
Beiersdorf AG	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41829810	1
Beiersdorf/Phoenix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41930610	5
Beiersdorf AG / Phönix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41940610	5
Beiersdorf/ Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41950710	2
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	43142910	3
Beiersdorf SA	Wollwachsalkoholsalbe DAB	44824310	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	45054410	4
Baiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	4833010	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1109210014	1
Gehe/Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	50414810	2
Sanacorp	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12151801	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12152001	5
Fagron	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1234	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13067102	11
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13114001	7
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13114102	6
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13126102	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13357910	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13242901	5
Beiersdorf (DAB 2010)	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13658410	1
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14021301	1
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14939610	1
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	20440810	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	21241410	3
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	21431810	1
Beiersdorf (DAB 2010)	Wollwachsalkoholsalbe DAB	22412510	7
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	22142410	1
Phönix/Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	23023210	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	22532710	5
Stumpf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	23223410	6
BDF	Wollwachsalkoholsalbe DAB	2322410	1
Phönix/Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24243910	1
Beiersdorf/Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24123810	1
Sanacorp	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24254010	4
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24113810	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	23753710	2
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24233910	1
Beiersdorf AG	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24635410	4
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30711310	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	281690	1
Beiersdorf Manufacturing	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30731210	5
beiersdorf/Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30721310	1
Beiersdorf AG	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30821610	2
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30831410	6
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30841410	5
Stumpf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30851510	5
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	31121710	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	31231810	3
Beiersdorf/Otto	Wollwachsalkoholsalbe DAB	31251910	2
Phönix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	31322010	7
Beiersdorf S.A.	Wollwachsalkoholsalbe DAB	32352710	1
Stumpf/Beiersdorf Ag	Wollwachsalkoholsalbe DAB	33323210	9
BDF	Wollwachsalkoholsalbe DAB	33343310	5
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	33723610	4
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	33753710	5
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	34224110	1
Beiersdorf / Noweda	Wollwachsalkoholsalbe DAB	34414610	4
Beiersdorf/Noweda	Wollwachsalkoholsalbe DAB	34424610	1
Alliance health	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	15A023	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A043	2
Ichthyol-Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	10A026	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A120	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	15A089	1
Ichthyol-Gesellschaft, ...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A122	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A150	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A153	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A162	2
Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11a199	1
Ichthyol Gesellschaft C...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A233	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A053	4
Anzag 29.10.12	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A007	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A021	1
Ichthyol Gesellschaft C...	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A041	1
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A075	2
Ichthyol Gesellschaft	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A087	3
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A120	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12a123	1
Großhandel	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A140	1
Ichthyol,Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A142	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A157	1
Ichthyol/14.01.14/K	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A026	1
ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A1008	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	26101201	1
Ichthyol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	14121203	1
Ichthiol	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	2112212532	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	14102505	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12051401	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245401	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245601	5
Großhandel	Hydrophile Salbe DAB	13245701	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14024601	2
Alliance Health 09.05.2...	Hydrophile Salbe DAB	14024701	9
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14024802	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14024901	4
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14025001	4
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14123101	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14123401	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14225002	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14224901	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14277601	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14277801	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14278003	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	1614U2539	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	281351	4
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	284748	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	286545	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	288366	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	290599	1
lamotte	Hydrophile Salbe DAB	5448000	2
lamotte	Hydrophile Salbe DAB	5517900	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11133502	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11133701	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11212101	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11212201	2
Gehe	Hydrophile Salbe DAB	11L13-T01	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12014601	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12014602	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12014801	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	2803212539	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	269538	3
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	269532	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	269537	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	269539	3
Stumpf	Hydrophile Salbe DAB	274004	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	103312539	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	70913UngEm	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11015402	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11133601	2
Noweda	Hydrophile Salbe DAB	11211601	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	11335101	8
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12014701	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12055801	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12015001	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12055901	9
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12056001	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12056002	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12086702	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12204802	8
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12205001	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12204901	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12204803	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12205101	4
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12205201	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12311102	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12311301	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12311401	9
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12311501	14
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12311502	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	12311701	7
Noweda	Hydrophile Salbe DAB	12311801	4
Fagron	Hydrophile Salbe DAB	12A12-T03	1
Fagron	Hydrophile Salbe DAB	12C09-T01	2
Fagron	Hydrophile Salbe DAB	12J31-T04	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13013901	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13014001	4
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13014002	10
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13014003	4
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13014101	6
Euro OTC	Hydrophile Salbe DAB	13117102	10
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13117103	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13117301	19
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13117201	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13117401	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13117501	12
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13117601	5
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245301	6
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245302	6
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245303	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245501	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245801	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13245901	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13246002	3
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13B04-T18-001061	2
Fagron	Hydrophile Salbe DAB	13B04-T18-001057	2
Fagron	Hydrophile Salbe DAB	13E10-T06-003563	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	14024803	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	20221110-1	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	15056002	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	2109212539	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	24011315	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	25051307	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	276671	4
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	27121301	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	279001	2
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	279002	2
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	281346	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	281347	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	5099200	1
Henry Lamotte/Anzag	Hydrophile Salbe DAB	5321400	2
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	3613Q2539	1
Lamotte	Hydrophile Salbe DAB	518400	1
DAB 2008 Henry Lamotte ...	Hydrophile Salbe DAB	5243000	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	6861252	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	80127028	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	64/2014	1
Fagron	Emulgierendes hydrophobes Ba...	10L14-T54-003418	1
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	10071402	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13295701	8
Phoenix	Emulgierendes hydrophobes Ba...	14087502	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	15064001	1
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	24031504	1
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	283998	1
Bombastus	Hydrophobes Basisgel DAC	292717	1
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	255106	1
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	262696	1
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	271106	3
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11016804	1
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11071308	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Emulgierendes hydrophobes Ba...	10L14-T54-111713	1
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11041301	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11105002	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11301605	1
Fagron	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11I08-T01	2
Fagron	Emulgierendes hydrophobes Ba...	11G25-T01	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12078001	2
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12160201	5
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12182303	3
phoenix	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12182301	1
anzag,04.12.12	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12229006	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12303402	6
Fagron	Emulgierendes hydrophobes Ba...	12F29-T01	2
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	13085004	2
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	13177602	1
Caelo	Hydrophobes Basisgel DAC	13299604	3
Bombastus	Emulgierendes hydrophobes Ba...	22111307	1
Caelo	Emulgierendes hydrophobes Ba...	28051301	1
Caelo	Vaseline, weißes	13268422	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11335002	6
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	270643	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	265368	1
Apomix/ Phönix	Augensalbe, emulgierende DAC	3C200114	2
PKH/ Noweda	Augensalbe, emulgierende DAC	12E010814	1
PKH GmbH/Phönix	Augensalbe, emulgierende DAC	7B210513	1
PKH Halle/ Phoenix	Augensalbe, emulgierende DAC	11D170713	1
PKH GmbH/ Phönix	Augensalbe, emulgierende DAC	12C300813	1
Apomix / Phönix	Augensalbe, emulgierende DAC	17C061212	2
Apomix /	Augensalbe, emulgierende DAC	17B111113	1
Bombastus	Paraffin	260652	1
Bombastus	Paraffin	266032	1
Bombastus	Paraffin	263350	1
Anzag 10.08.2012	Paraffin	269213	2
Henry Lamotte GmbH, Mer...	Paraffin	122875	4
Henry Lamotte	Paraffin	122587	1
Lamotte	Paraffin	123075	9
Henry Lamotte	Paraffin	123743	26
Lamotte / Alliance Heal...	Paraffin	125544	1
Caelo	Paraffin	2111202	1
Caelo	Paraffin	214U-02050	1
Caelo	Paraffin	4091515	1
Eigenherstellung	Paraffin	60614HJK01	1
Caelo	Paraffin	715I-02050	1
Bombastus	Paraffin	6861849	2
Caelo	Paraffin	9320905	1
Fagron	Paraffin	1004C014	1
Caelo	Paraffin	10071403	1
Caelo	Paraffin	10071202	1
Caelo	Paraffin	10364703	1
Caelo	Paraffin	10162002	1
Caelo	Paraffin	11071302	1
Caelo	Paraffin	11009510	1
Caelo	Paraffin	1114U02050	1
Caelo	Paraffin	11207702	3
Caelo	Paraffin	11092703	1
Europharm/Otto	Paraffin	1110014-01	2
Caelo	Paraffin	11263606	3
Eigenherstellung	Paraffin	11214HAS01	1
Gehe	Paraffin	11354102	10
Caelo	Paraffin	113544102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Paraffin	1135412	1
Fagron	Paraffin	11co8-no7	1
Fagron	Paraffin	11f30-n03	1
Fagron	Paraffin	11L19-N01	1
Euro OTC	Paraffin	1203042-01	3
Caelo	Paraffin	11H04-N02	2
Phoenix	Paraffin	12042202	18
Caelo	Paraffin	12042205	4
EuRho	Paraffin	1207022-01	5
Caelo	Paraffin	1205033-01	1
Euro OTC	Paraffin	1208021-01	7
Caelo	Paraffin	12102101	7
Caelo	Paraffin	12109603	2
Euro OTC	Paraffin	1211026-01	5
Euro OTC	Paraffin	1211027-01	9
Euro OTC	Paraffin	121102701	1
Caelo	Paraffin	12227601	2
Caelo	Paraffin	12227602	1
Caelo	Paraffin	12227609	6
Caelo	Paraffin	12227701	9
Caelo	Paraffin	12227610	1
GEHE	Paraffin	12324307	17
Caelo	Paraffin	12324304	1
Caelo	Paraffin	1234307	1
Fagron	Paraffin	123586	4
Laborchemie Apolda/Jenn...	Paraffin	12345	2
Euro OTC	Paraffin	125071	1
Euro OTC	Paraffin	125962	1
Fagron	Paraffin	12H27-N01	7
Fagron	Paraffin	12J23-N03	3
Fagron	Paraffin	12H27-N01	1
Caelo	Paraffin	13005805	10
Caelo	Paraffin	13005205	1
Caelo	Paraffin	13005806	1
Cealo	Paraffin	1300805	1
Noweda	Paraffin	1303031-01	8
Euro OTC	Paraffin	130303101	1
Hedinger/Phönix	Paraffin	1302C008-279571	1
Euro OTC	Paraffin	1304010-01	3
Caelo	Paraffin	13050102	15
Euro OTC	Paraffin	1307007-01	7
Eigenherstellung	Paraffin	130712HML01	1
Caelo	Paraffin	1309022-02	2
Euro OTC	Paraffin	1309022-01	1
Caelo	Paraffin	13103309	12
EuRho / Noweda	Paraffin	131102401	2
Euro OTC	Paraffin	1311024-01	3
Phönix	Paraffin	13131705	13
Caelo	Paraffin	13131704	1
Caelo	Paraffin	1313705	1
Henry Lamotte Oils GmbH...	Paraffin	13148606	1
Caelo	Paraffin	1322902	1
Caelo	Paraffin	13232901	11
Caelo	Paraffin	13232902	9
Caelo	Paraffin	13232903	5
Caelo	Paraffin	13248007	7
Caelo	Paraffin	13390601	2
Cealo	Paraffin	13390602	8
Caelo	Paraffin	13390604	1
Fagron	Paraffin	13A3010	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Paraffin	13A30-N11	14
Fagron	Paraffin	13C19-N09	4
Fagron	Paraffin	13E28-N02	10
Fagron	Paraffin	13G24-N12	3
Fagron	Paraffin	13H02-B02	1
Fagron	Paraffin	13L17-B01-289493	1
Fagron	Paraffin	13L17-B01-289491	1
Caelo	Paraffin	14011303	1
Caelo	Paraffin	14011514	1
Euro OTC	Paraffin	1404009-01	3
Euro OTC	Paraffin	140400901	1
Noweda	Paraffin	1404009-09	1
Caelo	Paraffin	14044507	2
Caelo	Paraffin	14059701	2
Caelo	Paraffin	14059708	1
Caelo	Paraffin	14059705	1
Caelo	Paraffin	14134601	1
Caelo	Paraffin	14163804	2
Caelo	Paraffin	14163807	1
Caelo	Paraffin	14202507	2
Bombastus	Paraffin	14187601	1
Caelo	Paraffin	14202509	2
Caelo	Paraffin	14357203	2
Caelo	Paraffin	1437205	1
Fagron	Paraffin	14D24-B05	2
Eigenherstellung	Paraffin	150413HML01	1
Eigenherstellung	Paraffin	150114HML01	1
Caelo	Paraffin	1601312050	1
Caelo	Paraffin	15106102	1
Caelo	Paraffin	16061203	1
Caelo	Paraffin	1811Q-02050	1
Caelo	Paraffin	19021302	1
Caelo	Paraffin	1913Q-02050	1
Henry Lamotte Olis	Paraffin	2x5367601	1
Caelo	Paraffin	2103312050	1
Caelo	Paraffin	20210312-4	1
Eigenherstellung	Paraffin	210714H01	1
Euro OTC	Paraffin	22101402	1
Eigenherstellung	Paraffin	260115ML01	1
Caelo	Paraffin	221108111F30-NO	1
Caelo	Paraffin	27011405	1
Euro OTC	Paraffin	261113PML01	1
Eigenherstellung	Paraffin	261113HML01	1
Bombastus	Paraffin	274958	6
Bombastus	Paraffin	284273	1
Bombastus	Paraffin	281540	2
Bombastus	Paraffin	288827	1
Bombastus	Paraffin	290824	1
Eigenherstellung	Paraffin	291012HJK01	1
Bombastus	Paraffin	292137	1
Caelo	Paraffin	3213Q2050	1
Fagron	Paraffin	4413M2050	1
Henry Lamotte/Anzag	Paraffin	5367601	36
Henry Lamotte Oils GmbH	Paraffin	5098101	1
Henry Lamotte	Paraffin	5593601	12
Henry Lamotte/Phönix	Paraffin	7316019	1
Henry Lamotte GmbH, Mer...	Paraffin	79460	1
Caelo	Paraffin	83054508	1
Euro OTC	Paraffin	1102009-01	1
Fagron	Paraffin	13E28-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Paraffin	1412010-01	1
Caelo	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	13A113	1
Apomix	Augensalbe, emulgierende DAC	18B021214	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	285952	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	291177	1
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	42541910	1
Lamotte	Hydrophile Salbe DAB	5651600	2
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11235310	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	276135	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	277022	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	279105	6
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	280059	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	283176	4
Gehe	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A161	1
Sanova	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	11A040	1
Ichthyol/Anzag	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A055	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	269534	2
Anzag	Hydrophile Salbe DAB	271047	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	274002	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	274003	1
Caelo	Hydrophile Salbe DAB	13171102	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	276670	1
Bombastus	Hydrophile Salbe DAB	279000	1
Apomix	Augensalbe, emulgierende DAC	15A241013	1
Apomix	Augensalbe, emulgierende DAC	5B220413	1
Noweda	Vaseline, weißes	255510	1
Gehe	Vaseline, weißes	261731	1
Bombastus	Vaseline, weißes	265508	1
Bombastus	Vaseline, weißes	267010	2
Noweda	Vaseline, weißes	263762	1
Bombastus	Vaseline, weißes	268016	1
Gehe	Vaseline, weißes	268099	2
Gehe	Vaseline, weißes	268391	1
Bombastus	Vaseline, weißes	268390	1
Bombastus	Vaseline, weißes	269731	2
Bombastus	Vaseline, weißes	269732	2
Bombastus	Vaseline, weißes	269733	3
Bombastus	Vaseline, weißes	269734	3
Bombastus	Vaseline, weißes	270163	5
Bombastus	Vaseline, weißes	270165	2
Bombastus	Vaseline, weißes	270489	2
Phoenix	Vaseline, weißes	270491	3
Bombastus	Vaseline, weißes	270490	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270635	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270834	4
Bombastus	Vaseline, weißes	270634	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270633	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270835	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270976	4
Bombastus	Vaseline, weißes	270978	2
Bombastus	Vaseline, weißes	270979	2
Bombastus	Vaseline, weißes	270982	1
Bombastus	Vaseline, weißes	271213	3
Noweda	Vaseline, weißes	271261	3
Bombastus	Vaseline, weißes	271260	1
Gehe	Vaseline, weißes	271435	3
Bombastus	Vaseline, weißes	271437	3
Caelo	Vaseline, weißes	1061301	1
Caelo	Vaseline, weißes	1021302	1
Hedinger/Noweda	Vaseline, weißes	4-219072	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Vaseline, weißes	2061201	1
Caelo	Vaseline, weißes	3091209	1
Caelo	Vaseline, weißes	402312550	1
Caelo	Vaseline, weißes	1081409	1
Caelo	Vaseline, weißes	4031406	1
Caelo	Vaseline, weißes	3071202	1
Caelo	Vaseline, weißes	5041303	1
Caelo	Vaseline, weißes	5061412	1
Caelo	Vaseline, weißes	713I-02549	1
Caelo	Vaseline, weißes	8021401	1
Caelo	Vaseline, weißes	613Q-02549	1
Bombastus	Vaseline, weißes	6861393	1
Caelo	Vaseline, weißes	6061302	1
Caelo	Vaseline, weißes	8031302	1
Caelo	Vaseline, weißes	8051303	1
Caelo	Vaseline, weißes	8101302	1
Caelo	Vaseline, weißes	813E-02549	1
Caelo	Vaseline, weißes	10051402	1
Caelo	Vaseline, weißes	10071304	1
Caelo	Vaseline, weißes	10091301	1
Caelo	Vaseline, weißes	10271001	1
Caelo	Vaseline, weißes	10094704	1
Bombastus	Vaseline, weißes	1001312549	1
Caelo	Vaseline, weißes	9274706	1
Fagron	Vaseline, weißes	10H12-T01	1
Caelo	Vaseline, weißes	11011309	1
Caelo	Vaseline, weißes	11041302	1
Caelo	Vaseline, weißes	1101559	1
Caelo	Vaseline, weißes	11031403	1
Caelo	Vaseline, weißes	11040603	1
Anzag	Vaseline, weißes	1105029-01	1
Caelo	Vaseline, weißes	11060209	3
Caelo	Vaseline, weißes	11060210	2
Caelo	Vaseline, weißes	11060213	6
Caelo	Vaseline, weißes	11060212	2
Euro OTC	Vaseline, weißes	1108046-01	4
Euro OTC	Vaseline, weißes	1109002-01	2
Caelo	Vaseline, weißes	11091402	1
Caelo	Vaseline, weißes	11108711	1
Caelo	Vaseline, weißes	11108710	1
Caelo	Vaseline, weißes	11115501	1
Caelo	Vaseline, weißes	11190913	1
Caelo	Vaseline, weißes	11265701	1
Caelo	Vaseline, weißes	11265708	1
Caelo	Vaseline, weißes	11265703	1
Caelo	Vaseline, weißes	11265711	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vaseline, weißes	11301301	6
Caelo	Vaseline, weißes	11315401	2
Caelo	Vaseline, weißes	11315402	1
Gehe	Vaseline, weißes	11315403	1
Caelo	Vaseline, weißes	11315408	2
Caelo	Vaseline, weißes	11315412	1
Caelo	Vaseline, weißes	11315413	2
Caelo	Vaseline, weißes	11374901	1
Noweda	Vaseline, weißes	11374906	5
Caelo	Vaseline, weißes	11374903	3
Fagron	Vaseline, weißes	11G11-T02	1
Fagron	Vaseline, weißes	11K14-T01	7
Phönix 08.04.2013	Vaseline, weißes	12/17-T01	2
Caelo	Vaseline, weißes	12003603	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vaseline, weißes	12/17-To1	1
Caelo	Vaseline, weißes	12012604	3
Euro OTC	Vaseline, weißes	1201035-01	1
Caelo	Vaseline, weißes	12012605	1
Caelo	Vaseline, weißes	12012609	6
Caelo	Vaseline, weißes	12012707	2
Caelo	Vaseline, weißes	12031202	1
Sanacorp	Vaseline, weißes	12031506	1
Gehe	Vaseline, weißes	12032404	3
Caelo	Vaseline, weißes	12032405	1
Caelo	Vaseline, weißes	12032412	1
Erika apotheke	Vaseline, weißes	12032413	15
Caelo	Vaseline, weißes	12032413	1
Caelo	Vaseline, weißes	12033809	1
Caelo	Vaseline, weißes	1203412	1
Gehe	Vaseline, weißes	1205048-01	4
Anzag 02.10.12 ek: 5,47EUR	Vaseline, weißes	12071805	4
Caelo	Vaseline, weißes	12061201	1
Caelo	Vaseline, weißes	12081601	3
Caelo	Vaseline, weißes	12081404	1
Caelo	Vaseline, weißes	12078105	1
Euro OTC	Vaseline, weißes	1210006-01	8
Euro OTC	Vaseline, weißes	1210009-01	3
Caelo	Vaseline, weißes	12115101	11
Caelo	Vaseline, weißes	12111203	1
Euro OTC	Vaseline, weißes	1210010-01	1
Caelo	Vaseline, weißes	12111307	1
Caelo	Vaseline, weißes	12115102	14
Noweda	Vaseline, weißes	12115106	11
Caelo	Vaseline, weißes	12115105	1
Caelo	Vaseline, weißes	12115107	9
Caelo	Vaseline, weißes	12115108	3
Caelo	Vaseline, weißes	12121201	1
Caelo	Vaseline, weißes	12121204	1
Sanacorp	Vaseline, weißes	1215107	1
Caelo	Vaseline, weißes	12182504	1
Anzag/	Vaseline, weißes	12182505	7
Caelo	Vaseline, weißes	12190401	3
Caelo	Vaseline, weißes	122092004	1
Caelo	Vaseline, weißes	12209203	2
Großhandel	Vaseline, weißes	12209204	19
Caelo	Vaseline, weißes	12209210	27
Caelo	Vaseline, weißes	12306302	6
Caelo	Vaseline, weißes	12306202	1
Caelo	Vaseline, weißes	12306401	2
Caelo	Vaseline, weißes	12306303	1
Caelo	Vaseline, weißes	12311003	3
Caelo	Vaseline, weißes	1231010	1
Caelo	Vaseline, weißes	12311004	4
Caelo	Vaseline, weißes	12311010	12
Caelo	Vaseline, weißes	12311011	3
Caelo	Vaseline, weißes	12321905	3
Caelo	Vaseline, weißes	12321906	3
Caelo	Vaseline, weißes	12337701	5
Caelo	Vaseline, weißes	12337703	14
Caelo	Vaseline, weißes	12337704	11
Caelo	Vaseline, weißes	12337706	8
Caelo	Vaseline, weißes	12337707	7
Caelo	Vaseline, weißes	12337708	6
Caelo	Vaseline, weißes	12337709	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Vaseline, weißes	12374501	1
Großhandel	Vaseline, weißes	12374502	9
Phönix 16.10.12	Vaseline, weißes	12D16-T01	3
Caelo	Vaseline, weißes	1237706	1
Caelo	Vaseline, weißes	12D19-T54-000715	3
Fagron	Vaseline, weißes	12D16-To1	1
Fagron	Vaseline, weißes	12H10-T05	2
Fagron	Vaseline, weißes	12I17-T01	2
Fagron	Vaseline, weißes	12K01-T52-000717	1
Fagron	Vaseline, weißes	12J31-T52-000963	1
Fagron	Vaseline, weißes	12K01-T52-002659	3
Caelo	Vaseline, weißes	13005701	4
Caelo	Vaseline, weißes	13005710	5
Caelo	Vaseline, weißes	13005711	3
Fagron	Vaseline, weißes	13/19-T05-006193	1
Caelo	Vaseline, weißes	13005712	8
Caelo	Vaseline, weißes	13005713	4
Caelo	Vaseline, weißes	13005719	4
Caelo	Vaseline, weißes	13005720	2
Euro OTC	Vaseline, weißes	1302022-01	6
Caelo	Vaseline, weißes	13011407	1
Caelo	Vaseline, weißes	13031301	1
Caelo	Vaseline, weißes	13028302	1
Euro OTC	Vaseline, weißes	1305031-01	3
Caelo	Vaseline, weißes	130510	1
Caelo	Vaseline, weißes	13051305	1
Caelo	Vaseline, weißes	13084902	11
Caelo	Vaseline, weißes	13084903	1
Caelo	Vaseline, weißes	13084905	9
Sanacorp	Vaseline, weißes	13084906	11
Caelo	Vaseline, weißes	13095601	7
canea, gehe	Vaseline, weißes	13095701	3
Caelo	Vaseline, weißes	13109010	1
Caelo	Vaseline, weißes	1310909	1
Caelo	Vaseline, weißes	1310911	1
Caelo	Vaseline, weißes	13121303	1
Caelo	Vaseline, weißes	13130901	4
gehe 215.08.2013	Vaseline, weißes	1313009	1
Caelo	Vaseline, weißes	13130907	1
Caelo	Vaseline, weißes	13130909	7
Caelo	Vaseline, weißes	13130910	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vaseline, weißes	13130911	8
Caelo	Vaseline, weißes	13130912	8
Caelo	Vaseline, weißes	13163602	1
Caelo	Vaseline, weißes	13163701	3
Caelo	Vaseline, weißes	13185501	1
Caelo	Vaseline, weißes	13163702	2
Caelo	Vaseline, weißes	13185502	7
Caelo	Vaseline, weißes	13174901	1
Caelo	Vaseline, weißes	13185504	5
Caelo	Vaseline, weißes	13185505	2
Caelo	Vaseline, weißes	13185506	3
Caelo	Vaseline, weißes	13185512	1
Caelo	Vaseline, weißes	1326408	1
Caelo	Vaseline, weißes	13268408	13
Caelo	Vaseline, weißes	13185513	1
Caelo	Vaseline, weißes	13185507	2
Caelo	Vaseline, weißes	13268409	9
Caelo	Vaseline, weißes	13268410	7
Großhandel	Vaseline, weißes	13268421	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Vaseline, weißes	13268411	1
Caelo	Vaseline, weißes	13268420	1
Caelo	Vaseline, weißes	13336702	1
Phoenix	Vaseline, weißes	13268423	1
Caelo	Vaseline, weißes	13338702	3
Caelo	Vaseline, weißes	13338703	4
Caelo	Vaseline, weißes	13338707	4
Caelo	Vaseline, weißes	13338710	5
Caelo	Vaseline, weißes	13338712	3
Caelo	Vaseline, weißes	13338714	3
Caelo	Vaseline, weißes	13341602	2
Phonix	Vaseline, weißes	13341604	1
Caelo	Vaseline, weißes	13341605	3
Caelo	Vaseline, weißes	13341606	1
Caelo	Vaseline, weißes	13341608	2
Caelo	Vaseline, weißes	13341612	4
Caelo	Vaseline, weißes	13365103	1
Caelo	Vaseline, weißes	13365104	3
Caelo	Vaseline, weißes	13380703	5
Caelo	Vaseline, weißes	13380720	3
Fagron	Vaseline, weißes	13D02-T02-002660	1
Fagron	Vaseline, weißes	13I19-T05-006192	1
Fagron	Vaseline, weißes	1401453	1
Caelo	Vaseline, weißes	14025101	2
Beiersdorf/Gehe	Vaseline, weißes	1401017-01	1
Caelo	Vaseline, weißes	14025201	3
Fagron	Vaseline, weißes	13I19-T05-006193	1
Caelo	Vaseline, weißes	14189006	3
Caelo	Vaseline, weißes	14081205	1
Bombastus	Vaseline, weißes	1406212549	1
Caelo	Vaseline, weißes	14087404	3
Caelo	Vaseline, weißes	16071306	1
Caelo	Vaseline, weißes	16061403	1
Caelo	Vaseline, weißes	15041305	1
Caelo	Vaseline, weißes	15101308	1
Caelo	Vaseline, weißes	17121206	1
Caelo	Vaseline, weißes	15031402	1
Caelo	Vaseline, weißes	14201001	2
Caelo	Vaseline, weißes	18041315	1
Caelo	Vaseline, weißes	17011309	1
Caelo	Vaseline, weißes	15081406	1
Caelo	Vaseline, weißes	17081202	1
Caelo	Vaseline, weißes	19071401	1
Caelo	Vaseline, weißes	19091308	1
Bombastus	Vaseline, weißes	2002312549	1
Caelo	Vaseline, weißes	20031303	1
Caelo	Vaseline, weißes	20061206	1
Bombastus	Vaseline, weißes	2014Q2549	1
Caelo	Vaseline, weißes	20160812-4	1
Caelo	Vaseline, weißes	20081304	1
Caelo	Vaseline, weißes	22011401	1
Caelo	Vaseline, weißes	21101306	1
Caelo	Vaseline, weißes	22111306	1
Caelo	Vaseline, weißes	23051101	1
Caelo	Vaseline, weißes	22081206	1
Caelo	Vaseline, weißes	23071202	1
Caelo	Vaseline, weißes	23051404	1
Caelo	Vaseline, weißes	25021403	1
Caelo	Vaseline, weißes	250414002	1
Caelo	Vaseline, weißes	26061307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Vaseline, weißes	26081409	1
Caelo	Vaseline, weißes	26091303	1
Caelo	Vaseline, weißes	26101202	1
Caelo	Vaseline, weißes	26091406	1
Caelo	Vaseline, weißes	26111203	1
Caelo	Vaseline, weißes	27021402	1
Bombastus	Vaseline, weißes	2704212549	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270492	1
Caelo	Vaseline, weißes	27061401	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270553	1
Caelo	Vaseline, weißes	27061301	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270980	1
Caelo	Vaseline, weißes	27091205	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270831	1
Bombastus	Vaseline, weißes	270981	2
Alliance Healthcare	Vaseline, weißes	276088	3
Caelo	Vaseline, weißes	27121304	1
Caelo	Vaseline, weißes	276127	2
Bombastus	Vaseline, weißes	276968	1
Bombastus	Vaseline, weißes	277059	4
Bombastus	Vaseline, weißes	277060	4
Bombastus	Vaseline, weißes	277986	2
Alliance Healthcare	Vaseline, weißes	277444	1
Bombastus	Vaseline, weißes	277987	4
Bombastus	Vaseline, weißes	277988	4
Gehe	Vaseline, weißes	279161	2
Bombastus	Vaseline, weißes	279970	4
Bombastus	Vaseline, weißes	278595	1
Bombastus	Vaseline, weißes	278620	1
Gehe	Vaseline, weißes	279969	1
Bombastus/ Phönix	Vaseline, weißes	280451	2
Bombastus	Vaseline, weißes	280452	3
Bombastus	Vaseline, weißes	280702	2
Phönix	Vaseline, weißes	281291	4
Caelo	Vaseline, weißes	282700	1
Bombastus	Vaseline, weißes	282699	1
Bombastu-Werke AG/Gehe	Vaseline, weißes	282964	4
Bombastus	Vaseline, weißes	282966	6
Bombastus	Vaseline, weißes	283873	1
Caelo	Vaseline, weißes	283949	6
Bombastus	Vaseline, weißes	283951	1
Bombastus	Vaseline, weißes	285310	3
Bombastus	Vaseline, weißes	285231	2
Bombastus	Vaseline, weißes	285309	1
Gehe	Vaseline, weißes	286096	5
Caelo	Vaseline, weißes	286095	1
Caelo	Vaseline, weißes	29051201	1
Bombastus	Vaseline, weißes	3013M2549	1
Bombastus	Vaseline, weißes	2909212549	1
Bombastus	Vaseline, weißes	30061201	1
Bombastus	Vaseline, weißes	4013E-02549	1
Bombastus	Vaseline, weißes	3113Q02549	1
HerryLamotte/AHD	Vaseline, weißes	5098800	2
Bombastus	Vaseline, weißes	5213A2549	1
Lamotte	Vaseline, weißes	5215200	2
Phönix, 30.10.2012	Vaseline, weißes	5322600	4
Phönix	Vaseline, weißes	5489700	3
Euro OTC	Vaseline, weißes	929392	1
Caelo	Vaseline, weißes	11021510	1
Euro OTC	Vaseline, weißes	F602635	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Vaseline, weißes	F603290	1
Caelo	Vaseline, weißes	5121403	1
Bombastus	Vaseline, weißes	60081102	1
Caelo	Vaseline, weißes	4051502	1
Caelo	Vaseline, weißes	7031502	1
Caelo	Vaseline, weißes	133380703	1
Caelo	Vaseline, weißes	13380719	1
Caelo	Vaseline, weißes	13380704	1
Caelo	Vaseline, weißes	13380707	1
Fagron	Vaseline, weißes	13I19-T05-008452	1
Caelo	Vaseline, weißes	14087410	1
Caelo	Vaseline, weißes	14189002	1
Caelo	Vaseline, weißes	14324301	1
Caelo	Vaseline, weißes	15121407	1
Caelo	Vaseline, weißes	15060006	1
Caelo	Vaseline, weißes	18041504	1
Caelo	Vaseline, weißes	20061503	1
Caelo	Vaseline, weißes	17101410	1
Caelo	Vaseline, weißes	20031518	1
Caelo	Vaseline, weißes	21051509	1
Caelo	Vaseline, weißes	22111401	1
Caelo	Vaseline, weißes	22011510	1
Bombastus	Vaseline, weißes	288714	3
Caelo	Vaseline, weißes	30121427	1
Caelo	Vaseline, weißes	12081504	1
Caelo	Vaseline, weißes	4091517	1
Caelo	Vaseline, gelbes	28071509	1
Caelo	Vaseline, weißes	28041508	1
Euro OTC	Vaseline, weißes	5691100	1
Caelo	Vaseline, weißes	20071505	1
Bombastus	Vaseline, weißes	291318	1
Caelo	Vaseline, weißes	14189008	1
Bombastus	Vaseline, weißes	290441	1
Bombastus	Vaseline, weißes	267671	2
Bombastus	Vaseline, weißes	270984	1
Caelo	Vaseline, weißes	11104904	1
Caelo	Vaseline, weißes	1215106	2
Ichtyol, Noweda	Fettsalbe wasserfreie, abwas...	12A147	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	4051505	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	4067201	1
Apomix	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	5231213	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13067103	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13242601	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13242902	5
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	13264102	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14022902	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	14032502	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14067002	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14067101	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14067301	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14067401	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14153101	6
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14153603	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14283001	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14282801	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14283102	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1428801	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14283103	1
Alliance Health 30.10.2...	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14H19-T02-011354	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	15034801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	15034901	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	15035502	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	21051510	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	259166	1
GEHE 17.06.2014	Wollwachsalkoholsalbe DAB	23033310	3
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	277024	3
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	280061	5
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	283174	1
gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	284378	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	286882	1
Apomix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	285950	1
Noweda	Wollwachsalkoholsalbe DAB	287013	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	288687	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	289510	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	293378	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41047010	1
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	41910710	1
Beiersdorf/Anzag	Wollwachsalkoholsalbe DAB	42531910	1
Beiersdorf/Noweda	Wollwachsalkoholsalbe DAB	50815310	2
Beiersdorf/Phoenix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	50845210	1
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	50444710	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	262037	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	263456	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	265502	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	267675	3
Gehe	Wollwachsalkoholsalbe DAB	268470	1
DAC 2011	Wollwachsalkoholsalbe DAB	268471	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	270640	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	270642	4
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	270780	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	270784	2
Phönix	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	270781	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	272171	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	274282	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	4061204	1
Gehe 02.07.2013	Wollwachsalkoholsalbe DAB	4352610	1
Beiersdorf/ Phoenix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	814Q1270	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	7121202	1
Pharmachem/Phönix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	90812	1
Euro OTC	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1108057-01	4
Euro OTC	Wollwachsalkoholsalbe DAB	110805701	1
Kehr	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11184901	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11185001	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11185101	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11185201	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11232902	1
Kehr	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11335001	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11335003	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	11335201	1
Kehr	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1135001	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12016202	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12016203	7
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12076601	4
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12076701	2
Noweda	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	12078301	1
Noweda	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	12078201	1
Euro OTC	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1211018-01	1
Erika Apotheke	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1215001	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12151802	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12151901	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12151903	5
Noweda	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	12244302	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12339901	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12340001	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12340002	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12340101	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	12340003	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1234002	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13067101	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13067201	9
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13093202	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13114103	3
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13126001	6
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13126101	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13242401	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13242603	2
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13355202	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	1367101	1
Fagron	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13D09-T04-003308	4
Fagron	Wollwachsalkoholsalbe DAB	13D09T04003308	2
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14349010	1
Fagron	Wollwachsalkoholsalbe DAB	14819510	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	20061204	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	20271211-1	1
Beiersdorf	Wollwachsalkoholsalbe DAB	20271211-3	1
Beiersdorf AG	Wollwachsalkoholsalbe DAB	21111310	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	22532810	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	24655410	1
Phönix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	23733710	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	25051306	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	274518	3
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	274517	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	275999	3
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	277023	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	277190	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	277191	3
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	277192	2
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	278684	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe SR mit...	279104	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	279927	1
Bombastus	Wollwachsalkoholsalbe DAB	279934	1
Caelo	Wollwachsalkoholsalbe DAB	30111302	1
Phoenix	Wollwachsalkoholsalbe DAB	32344210	1
Anzag	Wollwachsalkoholsalbe DAB	3312E-01370	1
Beiersdorf AG	Wollwachsalkoholsalbe DAB	34344210	1

- 25 419 Spektren von 228 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 663 Chargen von 296 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vaseline-Gruppe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1608	0	24 703
Typ B	0	784	9	24 317
Typ C	0	2799	73	25 397

Die Substanz/Substanzgruppe *Vaseline-Gruppe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 99,6269 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	98,8651 % (> 98,4868 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4913 %)	97,4582 % (> 97,3538 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30006	30006	0,00	34,89
30434	30434	0,00	28,71
30466	31610	5,96	30,64
30477	30477	0,00	35,63
30493	30477	9,33	31,83
30497	31228	6,64	35,45
30874	31702	3,41	26,24
30877	31358	6,49	21,41
30932	30932	0,00	31,72
30933	30933	0,00	21,94
31009	31228	10,47	31,89
31010	31610	4,86	27,28
31168	31702	3,63	23,79
31174	31174	0,00	27,19
31228	31228	0,00	31,95
31272	31272	0,00	35,31
31292	31702	3,44	25,07
31351	31351	0,00	25,69

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31358	31358	0,00	21,73
31437	31522	9,22	34,51
31441	31174	10,64	29,70
31445	31174	7,13	25,43
31446	31446	0,00	24,05
31456	31456	0,00	33,48
31468	31522	7,33	37,03
31473	31473	0,00	27,28
31522	31522	0,00	33,80
31541	30006	12,17	38,31
31567	31456	7,68	37,13
31570	31570	0,00	15,19
31586	30006	13,58	37,91
31587	31702	3,32	25,07
31590	30006	13,62	38,28
31601	31522	10,81	33,60
31602	31602	0,00	36,84
31610	31610	0,00	25,82
31611	31456	8,61	36,55
31612	31456	7,81	33,96
31702	31702	0,00	24,06

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Verbenaöl, naturidentisch
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30666-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Verbenaöl, naturidentisch; naturidentisch Verbenaöl; Oleum verbenae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl, naturidentisch* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl, naturidentisch* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Verbenaöl, natur...	10368808	30666	40	20101229
Caelo	Verbenaöl, natur...	13141710	31194	40	1412074
Caelo	Verbenaöl, natur...	14026003	31399	40	20140128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl, naturidentisch*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl, naturidentisch*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl, naturidentisch*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Verbenaöl, naturidentisch	13141704	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl, naturidentisch* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung

mit *Verbenaöl*, *naturidentisch* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Verbenaöl*, *naturidentisch* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30666	31194	4,63	55,50
31194	31194	0,00	59,71
31399	31194	3,02	60,02

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Viskose Grundlösung (NRF S.20.)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30659-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Viskose Grundlösung (NRF S.20.)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Viskose Grundlös. ...	12127301	30659	30	1403145
Caelo	Viskose Grundlös. ...	14020401	31354	40	zu erfassen
Caelo	Viskose Grundlös. ...	14109401	31658	40	AR-15-FG-007904-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 201 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	10160601	40
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	10232201	40
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14020401	20
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14109401	20

- 25 170 Spektren aus insgesamt 670 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 284 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 151 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1301F003	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1071501	1
Aliance am 08.04.2014	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1306F002	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	5051502	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	10031502	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1301F001	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1310167	8
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1310F006	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13157701	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13229502	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14000901	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14020402	2
Gutenberg-Apotheke	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14020502	2
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1402F001	25
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14020701	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14059001	1
Gutenberg-Apotheke	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14059101	7
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14109801	3
Alliance Health.18.09.2...	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14109901	1
Phoenix 08.07.2014	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14110001	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14187501	1
Gehe 19.12.14	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14187601	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14187801	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14266101	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14368601	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14187901	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14354304	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14266601	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14188001	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14368401	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	15093401	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	15093501	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	18071502	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20081501	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	28111402	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1111F001	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1111F003	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	11140501	1
Noweda	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	11176201	1
Gehe	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12019201	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	11176401	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1203C004	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12019002	2
Anzag	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12018901	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1206F003	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12093801	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12093701	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12094101	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12093901	1
Anzag 05.09.2012	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12127302	4
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12127601	4
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1214509	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12231002	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12231201	1
Gehe am 28.01.2013	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12250101	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12309001	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12309101	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12309201	1
Phoenix 11.03.2013	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	12309202	6
Phönix 04.04.13	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13006001	7
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13006201	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13006301	5
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13006401	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13006501	2
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1301673	4
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1301F002	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1302F002	18
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13071302	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13096001	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13096101	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131030005	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131018004	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131025001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131018001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131030004	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131115001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131126002	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131203012	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131206001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131211001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131211002	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131220001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	131218006	1
Post-Apotheke	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13150801	5
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13150802	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13151101	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13158001	4
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	1315801	1
Phönix 11.11.2013	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13158101	1
Caesar & Loretz GmbH	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13158201	3
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13220101	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13229001	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13229501	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13229201	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13229101	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13246401	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13246101	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13246701	2
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13246901	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	13J22-T05-007729	6
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	140108003	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	140117001	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	140108002	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	14020601	3
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20030513-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20010213-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20040113-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20041013-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20040113-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20050613-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20050713-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20060913-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20050713-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20060913-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20080213-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20090113-1	2
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20100513-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20080313-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20100613-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20120713-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20130313-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20130613-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20140613-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20150213-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20150813-3	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20150813-4	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20190413-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20200913-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20160513-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20220213-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20210313-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20210313-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20220513-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20220213-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20260313-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20190413-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20260713-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20260713-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20280513-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20260313-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20280613-1	1
Caelo	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20250113-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20270913-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20280613-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	20300713-2	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	2150313-1	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	2030913-1	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	22041304	1
Herstellung	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	240114	1
Fagron	Viskose Grundlösung (NRF S.2...	31101205	1

- 28 007 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 636 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	26 201
Typ B	0	110	10	25 170
Typ C	0	244	40	28 007

Die Substanz/Substanzgruppe *Viskose Grundlösung (NRF S.20.)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	91,6667 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	85,9155 % (> 84,8592 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30659	30659	0,00	27,16
31354	31354	0,00	23,03
31658	31658	0,00	25,91

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wacholderbeeröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30711-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wacholderbeeröl; Juniperi aetheroleum; Oleum juniperi e baccarae; Wacholderöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wacholderbeeröl	11379007	30711	40	1404599
Caelo	Wacholderbeeröl	13240807	31244	20	20130726
Caelo	Wacholderbeeröl	13240811	31665	40	20130726

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 211 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wacholderbeeröl	13240811	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wacholderbeeröl	13240802	1
Caelo	Wacholderbeeröl	111275	1
Caelo	Wacholderbeeröl	11379003	1
Caelo	Wacholderbeeröl	11379006	1
Caelo	Wacholderbeeröl	11379007	1
Caelo	Wacholderbeeröl	11379012	3
Caelo	Wacholderbeeröl	18121306	1
Caelo	Wacholderbeeröl	11379017	1
Caelo	Wacholderbeeröl	12322707	1

- 28 280 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 777 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wacholderbeeröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	26 211
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	10	1	28 280

Die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4904 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30711	30711	0,00	47,39
31244	30711	22,48	48,05
31665	30711	14,62	51,02

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wasser und wässrige Lösungen
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30005-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasser und wässrige Lösungen; Aluminiumacetat-tartrat-Lösung; Aqua; Chlorhexidindigluconat-Lösung 20%; Chlorhexidini digluconatis solutio 20%; Essig-weinsaure Tonerdelösung; Liquor aluminii acetico-tartarici; Solutio Chlorhexidini gluconici 20%; Wasser

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Wasser: Konserviertes, gereinigtes und destilliertes Wasser lassen sich spektral nicht unterscheiden. Führen Sie ggf. eine zusätzliche Prüfung zur Unterscheidung durch.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindigl...	82369169	30005	20	I 2009 000 257
Fagron	Chlorhexidindigl...	11C16-N07	30246	40	AR-12-FG-003631-01
Caelo	Aluminiumacetat...	12233502	30869	40	20120810
Caelo	Wasser	13176101	31057	40	20130627
Fagron	Chlorhexidindigl...	13H19-B01	31240	40	20130906
Caelo	Aluminiumacetat...	13378704	31342	40	AR-14-FG-012698-01
Caelo	Chlorhexidindigl...	14011009	31463	40	AR-15-FG-010164-03
Caelo	Wasser	14253301	31624	40	20140923
Fagron	Wasser	14K05-T02-016775	31676	40	20150225
Caelo	Chlorhexidindigl...	15131504	31705	40	20150424
Caelo	Wasser	15142501	31718	40	1510212

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 353 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 25 891 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 214 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 140 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	10H24-N08	40
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14011009	20
Caelo	Wasser	14253301	20
Fagron	Wasser	14K05-T02-016775	20
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	15131504	20
Caelo	Wasser	15142501	20

- 25 150 Spektren aus insgesamt 668 Chargen von 382 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten

Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 562 Spektren von 146 *Apo-Ident*-Kunden aus 178 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20155B	15
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20154B	14
Gehe Kassel	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	201568B	1
Raben-Apotheke Mildenau	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20156B	14
Hedinger / Gehe	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20157B	4
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	6031415	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	5081403	1
athenstaedt GmbH / Noweda	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	110024	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12318703	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13261302	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13261304	3
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13378708	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13378704	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13378701	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20149B	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	14071503	1
Hedinger/Phönix	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	(020)020	1
Hedinger, Heiligenwiese...	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20150B	14
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20150b	1
Stumpf	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20151B	17
Hedinger/Phönix	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20152B	17
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20152b	1
Hedinger/Otto	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	201538	8
Gehe/Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20153B	17
hedinger/anzag	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20153b	2
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	201548	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	2021302	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	2153B	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	2015B	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	402211793	1
athenstaedt GmbH	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	900107	2
Athenstaedt	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	900108	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	11315002	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	1111	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	11315004	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12116803	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12233501	3
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12116804	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12233502	3
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12233503	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12318701	5
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12233504	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12318702	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12318704	2
Phönix	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12318705	3
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13101101	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13101102	4
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13101104	5
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13261301	2
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	13261307	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	2713M-01793	1
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	26041301	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	17081201	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1081403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	10031503	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11081502	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1206023-02	22
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12K22-N09	13
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1308002	2
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1308002-001	1
Hedinger/Sanacorp6.5.2014	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1234	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1308002-01	8
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	130800201	4
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1308002-02	12
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13136114	4
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13081502	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13136115	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13A29-N06	10
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13H19-B01-285448	2
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13H19-B01-285451	5
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13H19-B01-285452	3
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13H19-B01-285453	5
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K16B06288853	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13k26-b06	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06-288849	2
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06_289365	1
PHOENIX 25.07.2014	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13k26-b06-288849	1
Audor Pharma	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06-289365	2
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06-288853	2
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14011013	2
Lamotte / Gehe	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14011017	2
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06-289366	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14011020	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1412018-01	3
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14331303	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14331301	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14331307	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14331309	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	14331310	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	15121406	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	15131504	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	15131505	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	2614Q-01262	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	26091402	1
GEHE 08.12.2014	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	BK14-CG-003	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	103311262	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	4111303	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	204211262	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	6111210	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	10200303	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	9081302	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1105012-01	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	106023-02	1
Gehe	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1110012-01	4
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11135107	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11353001	3
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11135114	4
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11353004	5
ANZAG	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11353012	6
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11353009	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11353013	6
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11K09-N05	3
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11L05-N08	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	120201001	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11L05-N080069/262	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1202010-01	14
Sanacorp	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1206023-01	17
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	120602301	1
Noweda	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114001	7
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114007	2
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114008	3
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114012	9
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114014	5
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114019	3
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12114015	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1213E-01262	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12A02-N11	5
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12a02-n11	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12F01-N021	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12F01-N21	38
Fargon/ Noweda	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12f01n21	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12f01-N21	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H14-N016	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H14-N06	19
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H-14-N06	1
Gehe	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12h14-n06	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H14N06	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H14-No6	2
ANZAG 27.12.2012	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H14No6	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12H14-No06	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12k22-n09	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	130002-01	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13081204	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13136101	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13136015	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13136103	8
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13136105	2
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	1316103	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13A29-N060155/228	1
Klenk	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13D16-N04	5
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13d16-N04	2
Großhandel	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13H19-B01	4
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13H19-B01-285447	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13h19b01285447	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	17011310	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	20031301	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	20200112-1	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	23121307	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	25051304	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	2512M01262	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	2612M01262	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	BK13-CG-011	1
Euro OTC	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	3896220404	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	4513U1262	1
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	11L05-N080040	1
Fagron	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	12A02-11	1
Phönix	Chlorhexidindigluconat-Lösun...	13K26-B06-28965	1
Dr. Seeger GmbH/Noweda	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	20146B	2
Hedinger	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	1002211793	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	4071201	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	10114803	1
Caelo	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	12116802	1
Hedinger/AHD	Aluminiumacetat-tartrat-Lösung	201153B	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindigluconat-Lösun. ...	1206023-02-335731907	1
Fagron	Wasser	14L03-T09-017794	1

- 27 729 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 612 Chargen von 304 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wasser und wässrige Lösungen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	25 891
Typ B	0	140	0	24 190
Typ C	0	534	28	27 162

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9589 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4958 %)	95,0178 % (> 94,4840 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30005	30005	0,00	48,64
30246	30246	0,00	33,19
30869	31342	5,71	19,88
31057	31718	3,75	32,82
31240	31463	2,43	44,76
31342	31342	0,00	27,60
31463	31463	0,00	47,89
31624	31718	1,97	36,25
31676	31718	6,34	32,09
31705	31718	10,61	32,19
31718	31718	0,00	35,74

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30577-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol; Unguentum emulsificans aquosum cum Propylenglycolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wasserhaltige hy...	12117002	30577	70	20120424
Caelo	Wasserhaltige hy...	12221002	30880	50	20120911
Caelo	Wasserhaltige hy...	13343401	31231	40	1403496
Caelo	Wasserhaltige hy...	13244401	31241	40	20130726
Caelo	Wasserhaltige hy...	14030701	31470	40	20140204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 071 Spektren aus insgesamt 610 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 50 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12117005	40
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12117002	10

- 25 240 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 191 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13072401	9
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13244401-3471312131	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12221003	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13172202	5
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13244402	4
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13343301	9
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13343401	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13343402	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13343501	4
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14030401	4
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14030501	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14030701	20
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14030702	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	141146101	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14146002	5
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14146003	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14146101	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14214001	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14214101	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14214201	7
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14214202	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14334301	3
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	14334501	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	15048301	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	15048501	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	15132801	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	20071504	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	2114M25401	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	27031504	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	2514U25401	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	112210016	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	7011403	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	1213M-07009	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12216501	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12221002	4
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	1222102	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12301301	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12301302	5
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12344401	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12352702	5
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	12352703	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13072301	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13072302	12
GEHE	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13072303	4
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13125901	9
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13125902	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13125903	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13172201	1
Phönix	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13172203	6
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13244201	9
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13244301	2
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13244302	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wasserhaltige hydrophile Sal...	13244401	12
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	2913M25401	1
Caelo	Wasserhaltige hydrophile Sal...	3125902	1

- 28 100 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 731 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	26 071
Typ B	0	50	0	25 240
Typ C	0	188	3	28 100

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	98,4293 % (> 96,8586 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30577	31231	10,66	22,81
30880	31231	6,14	20,98
31231	31231	0,00	19,42
31241	31231	4,52	18,07
31470	31231	2,56	18,68

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. ...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30520-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. - hydrophile Cr. SR)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Wässrige Salicyl...	04A050412	30520	40	20120410
apomix	Wässrige Salicyl...	21A250913	31119	40	1404661

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	09A130911	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	1B260115	1
PKH Halle/ Phoenix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	1C270114	1
Phönix/apomix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	4B200514	1
Apomix / Phönix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	3C310314	1
PKH GmbH	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	6B170714	1
Apomix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	2C060314	2
Apomix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	8C170914	1
Apomix / Phönix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	6C170714	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PKH Halle/ Noweda	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	10B011214	1
PKH Halle/ Phoenix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	22C161013	3
PKH GmbH	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	25C041213	1
Gehe	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	4A040313	1
PhR/Sanacorp	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	4A05/13	1
Phoenix/ PKH Halle	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	5A030413	1
apomix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	6A030413	1
Gehe	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	9A020812	2
Gehe	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	11A300513	1
PKH GmbH	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	12A300513	2
Apomix / Phönix	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	19A160913	1
Gehe	Wässrige Salicylsäure-Verrei...	22B161013	2

- 28 264 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 765 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	0	20	25 270
Typ C	0	23	4	28 264

Die Substanz/Substanzgruppe *Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4898 %)	85,1852 % (> 74,0741 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30520	31119	2,89	204,67
31119	31119	0,00	206,54

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Weiche Salbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30896-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weiche Salbe; Unguentum molle

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weiche Salbe	12353301	30896	80	20121218
Henry Lamotte	Weiche Salbe	5215100	30924	50	20111111
Caelo	Weiche Salbe	14080501	31452	40	AR-15-FG-000142-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 141 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weiche Salbe	10377401	40
Caelo	Weiche Salbe	12353301	40

- 25 210 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 386 Spektren von 131 *Apo-Ident*-Kunden aus 128 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weiche Salbe	14375602	3
Caelo	Weiche Salbe	14375901	2
Gutenberg-Apotheke	Weiche Salbe	5600500	3
Anzag	Weiche Salbe	267553	1
Caelo	Weiche Salbe	13192501	16
Caelo	Weiche Salbe	11282101	1
Caelo	Weiche Salbe	13192601	24
Bombastus	Weiche Salbe	275422	4
Anzag	Weiche Salbe	269470	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weiche Salbe	13375402	7
Lamotte	Weiche Salbe	5375800	3
Caelo	Weiche Salbe	5011504	1
Caelo	Weiche Salbe	5081405	1
Caelo	Weiche Salbe	7051510	1
Gehe/04.12.14	Weiche Salbe	12353301	11
Caelo	Weiche Salbe	1314I-02542	1
Caelo	Weiche Salbe	1314I2542	1
Caelo	Weiche Salbe	13375501	6
Caelo	Weiche Salbe	13387402	9
Caelo	Weiche Salbe	13E13-T12-003670	3
Euro OTC	Weiche Salbe	13E13-T13-003675	1
Caelo	Weiche Salbe	14007301	7
Fagron	Weiche Salbe	13I24-T03-006933	1
PHOENIX 10.03.2014	Weiche Salbe	14007302	3
Caelo	Weiche Salbe	14007402	1
Caelo	Weiche Salbe	14007501	6
Caelo	Weiche Salbe	14007601	12
Caelo	Weiche Salbe	14080201	5
Caelo	Weiche Salbe	14080101	1
Caelo	Weiche Salbe	14080301	2
Caelo	Weiche Salbe	14080501	4
Caelo	Weiche Salbe	14201801	1
Caelo	Weiche Salbe	14201901	2
Caelo	Weiche Salbe	14202201	3
Caelo	Weiche Salbe	14202001	1
Caelo	Weiche Salbe	14202301	8
Caelo	Weiche Salbe	14202302	2
Allianc 03.02.15	Weiche Salbe	14375601	1
Caelo	Weiche Salbe	23061403	1
Bombastus	Weiche Salbe	286012	2
Fagron	Weiche Salbe	14E16-T03-012547	1
Caelo	Weiche Salbe	31031503	1
Fagron	Weiche Salbe	2514M-02542	1
Henry Lamotte oils GmbH...	Weiche Salbe	5448300	3
Bombastus	Weiche Salbe	262274	1
Henry Lamotte oils GmbH...	Weiche Salbe	5691000	1
Bombastus	Weiche Salbe	269468	1
Bombastus	Weiche Salbe	269469	1
Bombastus	Weiche Salbe	271430	1
Caelo	Weiche Salbe	612212542	1
Caelo	Weiche Salbe	7071202	1
Caelo	Weiche Salbe	1097697	1
Caelo	Weiche Salbe	10111201	1
Caelo	Weiche Salbe	11132901	1
Noweda	Weiche Salbe	11133001	1
Caelo	Weiche Salbe	11256301	2
Caelo	Weiche Salbe	11256302	1
Caelo	Weiche Salbe	11256701	5
Caelo	Weiche Salbe	11133002	1
Caelo	Weiche Salbe	11282102	1
Caelo	Weiche Salbe	11282201	8
Caelo	Weiche Salbe	11282301	2
Caelo	Weiche Salbe	118282301	1
Caelo	Weiche Salbe	12045104	1
Caelo	Weiche Salbe	12045501	3
Caelo	Weiche Salbe	12045401	1
Caelo	Weiche Salbe	12045601	1
Caelo	Weiche Salbe	12045701	6
Caelo	Weiche Salbe	12045702	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weiche Salbe	12091401	6
Caelo	Weiche Salbe	120502/6	1
Caelo	Weiche Salbe	12091303	1
Noweda	Weiche Salbe	12091402	7
Caelo	Weiche Salbe	12194401	3
Caelo	Weiche Salbe	12091403	1
Caelo	Weiche Salbe	12194501	7
Caelo	Weiche Salbe	12194502	1
Caelo	Weiche Salbe	12194601	13
Caelo	Weiche Salbe	12194701	1
Caelo	Weiche Salbe	12353201	15
Caelo	Weiche Salbe	12353302	1
Caelo	Weiche Salbe	12353401	4
Caelo	Weiche Salbe	1253201	1
Caelo	Weiche Salbe	1294502	1
Fagron	Weiche Salbe	12e23-t01	1
Fagron	Weiche Salbe	12E23-T01	1
Kehr	Weiche Salbe	13053601	15
Caelo	Weiche Salbe	130221/1	1
Fagron	Weiche Salbe	12G09-T02	1
Caelo	Weiche Salbe	13053602	2
Caelo	Weiche Salbe	13053701	1
Caelo	Weiche Salbe	13053801	13
Caelo	Weiche Salbe	13053901	4
Caelo	Weiche Salbe	1319201	1
Caelo	Weiche Salbe	13192502	1
Caelo	Weiche Salbe	13192901	11
Caelo	Weiche Salbe	13192801	2
Sanacorp	Weiche Salbe	13192701	4
Caelo	Weiche Salbe	13192902	1
Caelo	Weiche Salbe	13387403	1
Fagron	Weiche Salbe	13A08-T12-000186	1
Fagron	Weiche Salbe	13C04-T04-001709	3
Fagron	Weiche Salbe	13C04-T04-0002	1
Fagron	Weiche Salbe	13A08-T13-000189	1
Fagron	Weiche Salbe	13C04-T04-001710	3
Fagron	Weiche Salbe	13C04-T05	1
Fagron	Weiche Salbe	13E13-T14-003679	1
Caelo	Weiche Salbe	18121206	1
Caelo	Weiche Salbe	20230712-4	1
Bombastus	Weiche Salbe	275424	1
Bombastus	Weiche Salbe	276854	1
Bombastus	Weiche Salbe	278048	2
Alliance Healthcare/Hed...	Weiche Salbe	281897	1
Caelo	Weiche Salbe	3213E2542	1
Fagron	Weiche Salbe	4113A-02542	1
Caelo	Weiche Salbe	284057	1
H. Lamotte	Weiche Salbe	5067500	2
HenryLamotte/Phoenix	Weiche Salbe	5189900	1
Lamotte	Weiche Salbe	5215100	3
lamotte/anzag	Weiche Salbe	5265300	2
Fiebig 32.01.13 ek:4,84EUR	Weiche Salbe	5317100	5
lamotte7anzag	Weiche Salbe	5294600	1
Henry Lamotte oils GmbH	Weiche Salbe	5321600	2
Henry Lamotte Oils GMBH	Weiche Salbe	5496100	5
Noweda	Weiche Salbe	60089901	1
Henry Lamotte Oils/ Gehe	Weiche Salbe	61580	1
Caelo	Weiche Salbe	92810389	1
Caelo	Weiche Salbe	I3192502	1

- 27 905 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 657 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weiche Salbe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	170	0	26 141
Typ B	0	40	40	25 210
Typ C	0	332	54	27 905

Die Substanz/Substanzgruppe *Weiche Salbe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	86,0104 % (> 85,2332 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30896	31452	15,05	96,17
30924	31452	31,53	116,48
31452	31452	0,00	88,69

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Weine
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30186-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weine; Ansatzwein Goldmuskateller 6/18; Brustelixir; Condurangowein; Elixir e Succo Liquiritiae; Gelgrundlage Audor®; Kondurangowein; Likörwein; Liquiritiae succi elixir; Liquiritiae succus depur. Solut.; Pepsinwein; Succus liquiritiae depur. solut.; Süßholzsaft, gereinigt; Vinum condurangum; Vinum pepsini

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weine* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weine* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Likörwein	10208202	30186	30	20100802

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Süßholzsaft, ger...	11293204	30415	40	AR-13-FG-000113-01
Audor	Gelgrundlage Aud...	AP111500	30641	40	20101104
Caelo	Condurangowein	11239009	30901	50	20110909
Caelo	Pepsinwein	12277403	30902	60	zu erfassen
Audor	Gelgrundlage Aud...	AP103113G	31108	40	1404231
Caelo	Likörwein	13208302	31127	40	1403400
Caelo	Brustelixir	13003109	31213	40	1405332
Caelo	Likörwein	13208306	31222	80	20130822
Caelo	Likörwein	13397204	31466	40	20131216
Caelo	Pepsinwein	14339802	31569	40	1503624
Caelo	Condurangowein	14345603	31581	40	1505325
Caelo	Brustelixir	14182707	31615	40	20140709
Caelo	Süßholzsaft, ger...	14203111	31652	40	20140711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 691 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weine*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 25 691 Spektren aus insgesamt 601 Chargen von 211 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 231 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weine*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Gelgrundlage Audor®	zu erfassen	40
Caelo	Likörwein	10208202	1
Caelo	Brustelixir	12041501	40
Audor	Gelgrundlage Audor®	AP103081G	40
Caelo	Condurangowein	11239009	10
Caelo	Likörwein	13397204	20
Caelo	Pepsinwein	14339802	20
Caelo	Condurangowein	14345603	20
Caelo	Brustelixir	14182707	20
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	14203111	20

- 25 059 Spektren aus insgesamt 665 Chargen von 378 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 46 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weine*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Likörwein	12059809	2
Caelo	Likörwein	12059810	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	Ap103081G	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	AP100852	1
Caelo	Brustelixir	3031506	1
Caelo	Brustelixir	12091406	1
Caelo	Brustelixir	19071402	1
Caelo	Brustelixir	18101306	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	102464	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	AP100852G	4
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	AP103993G	3
Anzag	Gelgrundlage Audor®	103081G	1
Caelo	Gelgrundlage Audor®	18041301	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	ap103113g	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	AP103081	1
Audor Pharma	Gelgrundlage Audor®	AP103081G	2
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	13067606	2
Fiebig	Brustelixir	11019106	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	14002604	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	13133803	2
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	11293204	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	11293208	4
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	12061203	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	12116703	2
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	12116704	3
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	12116709	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	13067602	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	13067604	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	1367604	1
Caelo	Süßholzsaft, gereinigt	1367605	1

- 28 245 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 754 Chargen von 303 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weine* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weine* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	620	0	25 691
Typ B	0	221	10	24 769
Typ C	0	42	4	28 199

Die Substanz/Substanzgruppe *Weine* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	95,6710 % (> 94,3723 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4857 %)	91,3043 % (> 84,7826 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30186	31213	10,00	26,28
30415	30415	0,00	36,93
30641	31108	6,27	25,47
30901	31213	10,08	23,31
30902	30902	0,00	27,82
31108	31108	0,00	31,25
31127	31127	0,00	26,16
31213	31213	0,00	39,50
31222	31127	2,45	26,67
31466	31127	3,36	28,13
31569	31569	0,00	28,15
31581	31581	0,00	27,80
31615	31569	8,63	34,00
31652	30415	2,87	37,76

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wermutöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30846-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wermutöl; Oleum absinthii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wermutöl	11346603	30846	40	20111208
Caelo	Wermutöl	13347703	31198	40	1403146
Caelo	Wermutöl	13347704	31423	40	20131028
Caelo	Wermutöl	13347704	31424	40	20131028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wermutöl	13347704	20
Caelo	Wermutöl	13347704	20

- 25 250 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wermutöl	12197809	1
Voegele	Wermutöl	2013109402	3

- 28 287 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wermutöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	40	0	25 250
Typ C	0	3	1	28 287

Die Substanz/Substanzgruppe *Wermutöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9581 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4920 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30846	31198	4,62	77,27
31198	31198	0,00	77,64
31423	31198	2,25	79,05
31424	31198	1,29	79,08

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Wollwachs**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30743-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachs; Adeps lanae; Adeps lanae anhydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wollwachs	12122403	30743	40	20120514
Henry Lamotte	Wollwachs	5320900	30925	40	20120608
Caelo	Wollwachs	14086904	31479	40	20140321
Euro OTC	Wollwachs	1403023-01	31533	40	Ar-14-FG-012696-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 151 Spektren aus insgesamt 611 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 61 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachs	90436099	41
Euro OTC	Wollwachs	1403023-01	20

- 25 229 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 532 Spektren von 149 *Apo-Ident*-Kunden aus 141 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Wollwachs	281849	1
henry lamotte	Wollwachs	5690800	4
Bombastus	Wollwachs	288711	1
henry lamotte	Wollwachs	5528000	7
Henry Lamotte Oils	Wollwachs	5787700	1
Herbasinica	Wollwachs	5264700	19
Bombastus	Wollwachs	272421	1
Caelo	Wollwachs	1206702	1
Bombastus	Wollwachs	260535	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Wollwachs	12036703	11
Caelo	Wollwachs	12224405	14
Caelo	Wollwachs	13213104	11
Caelo	Wollwachs	1303403	1
Caelo	Wollwachs	13213105	5
Caelo	Wollwachs	13306203	3
Lamotte/Anzag	Wollwachs	5264700-3384310110	1
Lamotte	Wollwachs	5198200	3
henry lamotte	Wollwachs	5375400	22
Henry Lamotte Oils	Wollwachs	5448200	14
henry lamotte	Wollwachs	5520800	13
Bombastus	Wollwachs	268668	4
Bombastus	Wollwachs	254683	1
Bombastus	Wollwachs	267377	1
Bombastus	Wollwachs	273197	2
Caelo	Wollwachs	2061509	1
Caelo	Wollwachs	4061402	1
Caelo	Wollwachs	4101404	1
Caelo	Wollwachs	5081406	1
Caelo	Wollwachs	6111212	1
Caelo	Wollwachs	612211056	1
Caelo	Wollwachs	7051401	1
Caelo	Wollwachs	8011509	1
Caelo	Wollwachs	8061304	1
Caelo	Wollwachs	11016906	1
Caelo	Wollwachs	11031302	1
Caelo	Wollwachs	11203902	2
Caelo	Wollwachs	11203903	3
Caelo	Wollwachs	11261102	1
Caelo	Wollwachs	11261103	2
Caelo	Wollwachs	11261105	2
Caelo	Wollwachs	12015603	8
Caelo	Wollwachs	11261106	2
Caelo	Wollwachs	12015604	3
Fagron	Wollwachs	11L07-T01	1
Caelo	Wollwachs	12015605	4
Caelo	Wollwachs	12036702	5
Caelo	Wollwachs	12036704	6
Caelo	Wollwachs	12074501	2
Caelo	Wollwachs	12074502	3
Caelo	Wollwachs	12091301	1
Gehe	Wollwachs	12122403	13
Caelo	Wollwachs	12122404	14
Caelo	Wollwachs	12122406	9
Caelo	Wollwachs	12224402	1
Caelo	Wollwachs	12224403	6
Gehe	Wollwachs	12224404	18
Caelo	Wollwachs	12321801	2
Caelo	Wollwachs	1231802	1
Caelo	Wollwachs	12321802	4
Caelo	Wollwachs	12321803	8
Phönix 02.04.2013	Wollwachs	12321805	10
Caelo	Wollwachs	12321807	1
Fagron	Wollwachs	12H31-T01	1
Fagron	Wollwachs	12K07-T51-00357	1
Caelo	Wollwachs	13039402	11
Caelo	Wollwachs	13039403	18
Caelo	Wollwachs	13039405	11
Caelo	Wollwachs	13081206	1
Caelo	Wollwachs	1309211056	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachs	13094902	4
Caelo	Wollwachs	13094903	8
Caelo	Wollwachs	13094905	13
Caelo	Wollwachs	1321308	1
Caelo	Wollwachs	1321307	1
Caelo	Wollwachs	13213106	9
Caelo	Wollwachs	13213107	8
Caelo	Wollwachs	13213108	16
gehe	Wollwachs	13306204	3
Caelo	Wollwachs	132131104	1
Gehe 26.2.14	Wollwachs	13306205	7
Caelo	Wollwachs	13306206	6
Caelo	Wollwachs	13306207	9
Caelo	Wollwachs	13306208	10
Caelo	Wollwachs	1336205	1
Caelo	Wollwachs	13398201	8
Caelo	Wollwachs	13398202	5
Euro OTC	Wollwachs	1403023-01	1
Caelo	Wollwachs	14086904	7
Caelo	Wollwachs	14086903	3
Caelo	Wollwachs	14086905	8
Caelo	Wollwachs	14086906	4
Caelo	Wollwachs	14086907	4
Caelo	Wollwachs	14111402	1
Caelo	Wollwachs	14147902	2
Caelo	Wollwachs	14121204	1
Caelo	Wollwachs	14147903	4
Caelo	Wollwachs	14238004	2
Caelo	Wollwachs	14238003	1
Caelo	Wollwachs	14238005	1
Caelo	Wollwachs	14238007	1
Caelo	Wollwachs	14238008	2
Caelo	Wollwachs	14238009	3
Caelo	Wollwachs	14238010	2
Caelo	Wollwachs	15031401	1
Caelo	Wollwachs	15041306	1
Caelo	Wollwachs	15050906	2
Caelo	Wollwachs	18021502	1
Caelo	Wollwachs	26061205	1
Caelo	Wollwachs	1914M1056	1
Caelo	Wollwachs	21071502	1
Caelo	Wollwachs	16121308	1
Caelo	Wollwachs	24422111203903	1
Bombastus	Wollwachs	275889	2
Bombastus	Wollwachs	275888	1
Caelo	Wollwachs	1603211056	1
Caelo	Wollwachs	2113U01056	1
Caelo	Wollwachs	18041503	1
Caelo	Wollwachs	27091204	1
Bombastus	Wollwachs	279840	1
Bombastus	Wollwachs	281850	1
Bombastus	Wollwachs	283526	2
Bombastus	Wollwachs	288712	1
Caelo	Wollwachs	31011302	1
Caelo	Wollwachs	30101311	1
Caelo	Wollwachs	3x13398202	1
Caelo	Wollwachs	29041407	1
Anzag am 08.05.2012	Wollwachs	5163200	2
Caelo	Wollwachs	4013Q1056	1
Bombastus	Wollwachs	286362	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachs	412062-1-P	1
Phönix	Wollwachs	5100700	1
Klenk	Wollwachs	5132100	1
Caelo	Wollwachs	5212Q-01056	1
Noweda	Wollwachs	5065900	1
Phoenix	Wollwachs	5216400	1
Lamotte/Sanacorp	Wollwachs	5253400	1
Lamotte	Wollwachs	5320900	1
Henry Lamotte / Anzag	Wollwachs	5650500	2
Caelo	Wollwachs	5727500	1
Caelo	Wollwachs	5763900	2
Caelo	Wollwachs	IntCh:212191	1

- 27 759 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 644 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachs* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	26 151
Typ B	0	42	19	25 229
Typ C	0	295	237	27 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachs* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9629 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	68,8525 % (> 63,9344 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	55,4511 % (> 54,8872 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30743	31533	11,60	31,06
30925	31533	16,81	33,69
31479	31533	6,76	33,28
31533	31533	0,00	36,15

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prü fzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30425-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkoholcreme DAB/SR; Eucerin cum aqua; Lanae alcoholum unguentum aquosum DAB/SR; Unguentum Alcoholum lanae aquosum DAB/SR; Wollwachsalkoholsalbe, wasserhaltige DAB/SR

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Wollwachsalkohol...	00263268	30425	40	AR-12-FG-008775-01
Caelo	Wollwachsalkohol...	12066203	30501	40	20120309
Caelo	Wollwachsalkohol...	12205402	30655	20	20120718

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wollwachsalkohol...	12036401	30656	40	20120208
Caelo	Wollwachsalkohol...	13272603	31229	80	20130829
Caelo	Wollwachsalkohol...	13369401	31248	40	20131111
Bombastus	Wollwachsalkohol...	284945	31271	40	1406054
Caelo	Wollwachsalkohol...	13369401	31287	40	1406055
Caelo	Wollwachsalkohol...	14031601	31447	40	1512182
Caelo	Wollwachsalkohol...	13394101	31455	30	1509376
Caelo	Wollwachsalkohol...	14126801	31481	40	20140415

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 450 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 25 861 Spektren aus insgesamt 605 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11140801	40
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11171701	40
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12066202	40
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	00270036	40
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	00265302	40
zu erfassen	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	zu erfassen	40
apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	39A100412	40

- 25 010 Spektren aus insgesamt 668 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 855 Spektren von 161 *Apo-Ident*-Kunden aus 398 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1118956	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	9071301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	614E1371	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11228001	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1098277	1
Ichthyol-Gesellschaft	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11288302	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11171501	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11356001	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11356201	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11356301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11356101	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11356501	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11356601	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12000201	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12000301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12001101	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12001201	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12001301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12030701	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	120307010	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12036501	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12036601	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12056401	2
ANZAG am 18.05.2012	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12056402	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12101304	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12106001	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12106601	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12106102	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12106401	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12106701	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1211901	1
Noweda	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12121901	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12122101	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12122001	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12122002	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12123501	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12122201	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12205501	1
Anzag 04.12.12	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12205402	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12205401	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12205701	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12205801	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12208902	6
Post-Apotheke	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12209001	4
anzag, 05.11.2012	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12209101	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12259701	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12259802	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12259901	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12259702	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12260002	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12260101	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12260402	15
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307102	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12269201	5
phönix 22.01.2013	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307103	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307201	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307401	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307501	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307701	3
Großhandel	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307601	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307901	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12308001	8
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12307801	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12370203	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12370202	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12351901	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12370401	10
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12370601	9
Phoenix 11.03.13	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1238001	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13029502	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13029503	4
AHD 09.04.2013	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13029504	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061401	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061501	12
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061601	2
Ichthyol/Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061801	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061901	7
Fagron	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061701	1
Post-Apotheke	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13062001	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13062101	13
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13062201	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13062301	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13066501	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13068701	6
Caelo/ Noweda	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13068504	13
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145201	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145301	5
Caesar & Loretz/ Noweda	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145202	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145401	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145601	8
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145501	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145701	3
DEFEKTUR	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145801	10
Gehe 26.09.13	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13146001	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13145901	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13171901	4
Großhandel	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13190203	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13190201	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13261701	9
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13261801	7
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279001	5
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279002	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279101	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279201	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279502	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279701	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13289301	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13289403	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13322801	13
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13369401	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13369601	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13369701	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13369801	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13373501	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13373701	6
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13373601	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13394101	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13394102	12
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14002801	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14045602	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14046401	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14126801	4
Phoenix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14164201	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1913Q-01371	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	2x13279201	1
DEFEKTUR	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	2013/08/14	1
Post-Apotheke	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	5113F-07109	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	3A160113	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	287087	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284582	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	289384	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	289393	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	291264	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	289489	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1314570	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275911	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279201-3433311180	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	280386	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	279875	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	278827	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	280390	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14092502	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15017502	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	269832	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	267046	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1206202	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	272253	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	272259	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	272263	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	273631	2
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277207	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277208	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	282245	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284447	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285875	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	288442	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1071503	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1A020114	1
apomix/GEHE23.04.14	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	5A200114	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	9041402	1
Apomix/Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	5A220115	1
Gehe/Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	8A290114	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	100A021214	1
Apomix / Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	101A191213	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13280701	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13281003	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13369501	1
GEHE 24.02.2014	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13373801	4
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13394201	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14033202	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14045801	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14045901	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14046201	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14046101	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14046501	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14046502	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14092501	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14092601	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14113201	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14162502	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14163901	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14167101	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14169101	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14169201	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14216601	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14216801	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14216901	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14216701	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14246401	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14216902	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14246301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14259801	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14259401	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14295401	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14259701	1
Alliance10.02.2015	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14295502	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14295701	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14362201	3
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14356302	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14295801	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14356402	1
Alliance Health 06.03.2...	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14362102	2
Allianz Healthcare 27.0...	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14362401	3
Sana/Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14A180215	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	14362301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15011504	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15017601	1
Phoenix Goettin	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15017801	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15017901	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15132301	1
Apomix/Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	15A230215	1
Gehe/Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	19A270214	1
Apomix / Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	21A280214	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	23101405	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	28/7175	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	280391	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	281503	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	283574	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284579	3
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284636	3
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284638	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284951	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285817	1
GEHE/B0mbastus/04.14	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285870	1
gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285868	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285869	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285874	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	285873	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	287093	2
Gehe 21.08.14	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	287175	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	288355	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	287176	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	288443	3
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	288259	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	288351	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	288441	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	289490	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	291433	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	291477	1
Apomix / Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	33A010414	1
Apomix/Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	37A220415	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	37A090414	1
Euro OTC	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	39A150514	1
Raben-Apotheke Mildenau	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	38A150514	1
Raben-Apotheke Mildenau	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	45A260514	3
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	47/14	1
Gehe/20.08.14/Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	48A110614	2
GEHE/Apomix/31.01.14	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	82A260913	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	61A080714	2
Apomix/Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	50A110614	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	83A290914	1
Gehe/apomix/23.09.14	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	62A090714	1
Apomix / Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	85A300914	2
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	96A181114	2
Gehe/apomix/17.12.2014	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	87A141014	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	92A281014	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	265187	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	267155	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	267154	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	267043	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	268902	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	269927	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	269924	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	269933	2
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	270032	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	270033	2
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	270037	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	270038	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	270720	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	270725	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	271812	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	271811	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	272254	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	272257	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	273634	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	273635	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	273637	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274347	1
Pharmachem.	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	81111	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	9011407	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	101A291012	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	103A291012	4
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	104A291012	1
apomix/GEHE/04.04.2013	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	108A191112	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	109A191112	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1117601	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11226201	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11226401	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11276102	4
Anzag	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	11226402	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12030601	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12036301	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12036401	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12036402	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12036403	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12101602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag, 19.11.2012	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12205601	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12260401	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1226901	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1230401	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	12352001	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13008203	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13013202	8
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13061402	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	1306804	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13068501	4
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13068503	2
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13068601	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13081303	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13172001	5
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13172103	8
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13279301	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13280601	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13280801	1
PHOENIX 21.02.2014	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13369402	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13373903	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	13394103	1
Pöfneck Pharmachem	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	140312	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	19A120213	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	20101112-1	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	20A070212	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	20A120213	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	21A070212	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	2112217035	1
apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	22A200213	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	23021303	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	230512	1
Euro OTC	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	2507217035	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	25091204	1
Pharmachem.Pöfneck	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	260712	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	272261	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	273633	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274628	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274629	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274630	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274631	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274635	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274684	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274849	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274686	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	274848	1
Alliance Healthcare	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275909	1
Euro OTC	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275917	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275913	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275987	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275918	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	275988	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	276219	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	276216	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277093	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277095	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277096	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277097	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277204	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277769	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277770	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277854	1
Caelo	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	277855	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	278824	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	278749	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	278832	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	278833	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	279870	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	279874	1
Euro OTC	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	279873	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	279876	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	279877	2
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	280493	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	281504	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	282240	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	282242	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	282246	2
gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	282748	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	282754	2
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	283575	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284446	1
Bombastus	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	284451	1
Gehe/Apomix/25.10.2013	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	28A210313	2
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	32A070312	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	32A080413	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	39A180413	3
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	33A070312	1
All..Healthc./Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	41A020513	1
Apomix/Phönix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	47A040613	2
apomix/ANZAG/04.07.2013	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	4546233	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	51A070512	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	47a040613	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	56A270613	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	56A300713	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	62A200612	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	80A010812	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	90A021012	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	69A100712	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	98A241012	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	72A270813	1
Gehe	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	95A161012	1
Apomix	Wollwachsalkoholcreme DAB/SR	96A161012	1

- 27 436 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 388 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	450	0	25 861
Typ B	0	280	0	25 010
Typ C	0	741	114	27 436

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkoholcreme DAB/SR* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9628 %)	100,0000 % (> 98,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	86,6667 % (> 86,3158 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30425	30425	0,00	27,07
30501	31287	6,47	17,17
30655	30425	4,77	25,76
30656	30425	7,20	27,86
31229	31447	8,78	21,28
31248	31287	1,93	22,12
31271	31271	0,00	19,82
31287	31287	0,00	23,21
31447	31447	0,00	16,51
31455	31455	0,00	23,32
31481	30425	7,23	20,55

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ylang-Ylangöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31300-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ylang-Ylangöl; Canangöl; Oleum cananga odorata; Oleum ylang-ylang

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ylang-Ylangöl	12040606	31300	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 271 Spektren aus insgesamt 614 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ylang-Ylangöl	14192905	60

- 25 230 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ylang-Ylangöl	23011502	1

- 28 290 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 784 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ylang-Ylangöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	26 271
Typ B	0	2	58	25 230
Typ C	0	1	0	28 290

Die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9635 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9580 %)	3,3333 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4996 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31300	31300	0,00	55,07

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zedernblätteröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	31106-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zedernblätteröl; Oleum cedri e fol. aether.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zedernblätteröl	13337901	31106	40	1404622
Caelo	Zedernblätteröl	13337901	31200	40	20131011
Caelo	Zedernblätteröl	13337902	31421	40	20131011

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zedernblätteröl	13337902	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl*.
- 28 291 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 785 Chargen von 307 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernblätteröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	0	0	28 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernblätteröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4895 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31106	31106	0,00	73,74
31200	31106	1,52	77,90
31421	31106	2,22	81,07

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zedernholzöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30938-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zedernholzöl; Oleum cedri ligni aether.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zedernholzöl	12180708	30938	50	1404506
Caelo	Zedernholzöl	12180710	31267	40	20120628

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 221 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- 25 290 Spektren aus insgesamt 674 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zedernholzöl	12180709	1
Caelo	Zedernholzöl	12180710	1
Caelo	Zedernholzöl	12180703	1

- 28 288 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 782 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahl

len der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	90	0	26 221
Typ B	0	0	0	25 290
Typ C	0	3	0	28 288

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9579 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,4928 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30938	30938	0,00	37,44
31267	30938	2,14	38,20

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zimtrindeöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfcert.)
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	30251-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zimtrindeöl; Oleum cinnamomi ceylanici; Zimtöl (Ceylon)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von ätherischen Ölen: Einige ätherische Öle sind sowohl in der "Klasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig mit Zertifikat" als auch in der Klasse "Arzneistoffe Halbfest/Flüssig sonstige" enthalten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zimtrindeöl	10185201	30251	40	20100707
Caelo	Zimtrindeöl	11352506	30604	40	20111219
Caelo	Zimtrindeöl	14092802	31560	40	AR-15-FG-001171-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zimtrindeöl	14092802	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ölbaum / Anzag	Zimtrindeöl	10220032803	1
Taoasis	Zimtrindeöl	130111-110762	1
Caelo	Zimtrindeöl	12181408	1
Apotheke in Steinkuhl	Zimtrindeöl	110504/3	1
Caelo	Zimtrindeöl	11352506	1
Caelo	Zimtrindeöl	13044802	5
Caelo	Zimtrindeöl	13044810	2
Caelo	Zimtrindeöl	11352501	1
Caelo	Zimtrindeöl	13044808	1
Taoasis GmbH	Zimtrindeöl	130111-110345	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zimtrindeöl	14071203	1
Caelo	Zimtrindeöl	14092802	1
Caelo	Zimtrindeöl	12181403	1
Caelo	Zimtrindeöl	14092805	1

- 28 272 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 771 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zimtrindeöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	17	2	28 272

Die Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4900 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30251	31560	3,87	35,03
30604	31560	5,38	32,83
31560	31560	0,00	33,55

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **1,3-Butandiol**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30851-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

1,3-Butandiol; 1,3-Butandiolium; 1,3-Butylenglykol; Butylenglycolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	1,3-Butandiol	12J02-N07	30851	40	1402682
Fagron	1,3-Butandiol	14G16-B01-296698	31594	40	20140804

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 26 231 Spektren aus insgesamt 613 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	1,3-Butandiol	14G16-B01-296698	20

- 25 270 Spektren aus insgesamt 673 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	1,3-Butandiol	13L19-B03-291208	1
Fagron	1,3-Butandiol	S6526964	1

- 28 289 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 783 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *1,3-Butandiol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	26 231
Typ B	0	20	0	25 270
Typ C	0	2	0	28 289

Die Substanz/Substanzgruppe *1,3-Butandiol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4945 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30851	30851	0,00	78,16
31594	30851	5,83	73,64

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **2-Ethylhexyllaurat**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 30849-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

2-Ethylhexyllaurat; 2-Ethylhexylislauromyristas; Cera liquida; Onicetan® 148; Rofetan® 148

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	2-Ethylhexyllaurat	8013080312	30849	40	1405083
Caelo	2-Ethylhexyllaurat	14129303	31373	40	zu erfassen
Caelo	2-Ethylhexyllaurat	14129304	31507	40	20140429

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 79 892 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 26 191 Spektren aus insgesamt 612 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 22 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmachem	2-Ethylhexyllaurat	010610	2
Caelo	2-Ethylhexyllaurat	14129304	20

- 25 268 Spektren aus insgesamt 672 Chargen von 383 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	2-Ethylhexyllaurat	21091303	1
Apomix/Noweda	2-Ethylhexyllaurat	8014260413	1
Caelo	2-Ethylhexyllaurat	13252003	1
apomix	2-Ethylhexyllaurat	8325111111	1
Caelo	2-Ethylhexyllaurat	13018601	1
Gehe	2-Ethylhexyllaurat	130312	4
Apomix / Phönix	2-Ethylhexyllaurat	40514	1
Euro OTC	2-Ethylhexyllaurat	50414	2
apomix	2-Ethylhexyllaurat	8015050414	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
pharmachem Gmbh Pößneck	2-Ethylhexyllaurat	10213	3
Pharmachem	2-Ethylhexyllaurat	131111	6
Bombastus	2-Ethylhexyllaurat	221010	1

- 28 267 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 773 Chargen von 306 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *2-Ethylhexyllaurat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	26 191
Typ B	0	22	0	25 268
Typ C	0	24	0	28 267

Die Substanz/Substanzgruppe *2-Ethylhexyllaurat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9582 %)	100,0000 % (> 72,7273 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,4899 %)	100,0000 % (> 75,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (**Rule of Three** [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30849	30849	0,00	9,90
31373	31373	0,00	15,17
31507	31373	2,70	14,50

Solche Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 318 Chargen. Daran wurden 12 934 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Anthroposan	Calendula Urtink...	0131106	40	nicht erforderlich
apomix	Austrocknende Pa...	08B060612	40	nicht erforderlich
apomix	Benzalkoniumchlo...	05B150612	40	nicht erforderlich
apomix	Betamethasonvale...	01B200912	40	nicht erforderlich
apomix	Clobetasolpropio...	01B200912	40	nicht erforderlich
apomix	Dexamethason-Ver...	04A270513	40	nicht erforderlich
apomix	Dexamethason-Ver...	07A201011	30	nicht erforderlich
apomix	Epinephrin-Lösun...	04A160712	40	nicht erforderlich
apomix	Hydrophile Metro...	09B201011	40	nicht erforderlich
apomix	Hydrophile Metro...	08B290911	20	nicht erforderlich
apomix	Hydrophile Metro...	04B280411	40	nicht erforderlich
apomix	Hydroxyethylcell...	12B240611	40	nicht erforderlich
apomix	Methylrosanilinu...	03C200712	40	nicht erforderlich
apomix	Methylrosanilinu...	01A260413	40	nicht erforderlich
apomix	Methylrosanilinu...	05A200712	40	nicht erforderlich
apomix	Metronidazol-Ver...	06B120412	40	nicht erforderlich
apomix	Metronidazol-Ver...	07B110913	40	1403475
apomix	Metronidazol-Ver...	17A271011	20	nicht erforderlich
apomix	Oxytetracyclin-S...	02B160212	40	nicht erforderlich
apomix	Prednisolon-Verr...	07A031212	40	nicht erforderlich
apomix	Prednisolon-Verr...	05A191011	10	nicht erforderlich
apomix	Prednisolon-Verr...	01A100113	40	nicht erforderlich
apomix	Triamcinolonacet...	01A210513	40	nicht erforderlich
apomix	Triamcinolonacet...	09C111212	40	nicht erforderlich
apomix	Triamcinolonacet...	01B250811	10	nicht erforderlich
apomix	Triamcinolonacet...	04A160212	40	nicht erforderlich
apomix	Zinkoxid-Creme 2...	10B130712	40	nicht erforderlich
apomix	Zinkoxidöl SR 90	10B090712	40	nicht erforderlich
Audor	Vitamin F Liposo...	AP307176FL	40	nicht erforderlich
Bene	Tacholiniquin® 1...	350K121	40	nicht erforderlich
Bombastus	Chinesisches Zim...	263892	40	AR-12-FG-006571-01
Bombastus	Knochenöl	00238230	50	nicht erforderlich
Bombastus	Propolis-Tinktur...	273005	40	nicht erforderlich
Bombastus	Propolis-Tinktur...	273005	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxid-Creme 2...	00269349	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxid-Creme 2...	00269409	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxidöl	00266696	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	00269769	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxidöl SR 90	00269651	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxidpaste SR90	00256014	40	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxidpaste, w...	00267515	60	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkoxidschüttel...	00243799	72	nicht erforderlich
Bombastus	Zinkpaste DAB	00264410	40	nicht erforderlich
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mi...	110137-96542	40	nicht erforderlich
Caelo	Angelikatinktur ...	11015908	40	nicht erforderlich
Caelo	Arnikaöl, fettes	11086702	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Arnikatinktur (7...	10362805	40	nicht erforderlich
Caelo	Arnikatinktur (7...	09358714	44	nicht erforderlich
Caelo	Aromatische Tink...	11355009	40	nicht erforderlich
Caelo	Aromatische Tink...	09382716	10	nicht erforderlich
Caelo	Baldriantinktur ...	92588399	40	AR-12-FG-007325-02
Caelo	Baldriantinktur ...	12113006	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldriantinktur ...	11254304	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldriantinktur ...	12196203	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldriantinktur ...	12113006	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldrianwurzelfl...	13343703	60	nicht erforderlich
Caelo	Beinwellkrauttin...	11121406	40	nicht erforderlich
Caelo	Beinwellwurzelti...	12054007	80	nicht erforderlich
Caelo	Belladonnatinktu...	11322601	40	nicht erforderlich
Caelo	Belladonnatinktu...	10043003	74	nicht erforderlich
Caelo	Benzalkoniumchlo...	10190001	40	nicht erforderlich
Caelo	Benzalkoniumchlo...	12033409	40	nicht erforderlich
Caelo	Benzoeschmalz (s...	12063902	40	nicht erforderlich
Caelo	Birkenteer	10327401	40	1402581
Caelo	Bittere Tinktur ...	11015709	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittere Tinktur ...	11380108	60	nicht erforderlich
Caelo	Bitterorangensch...	82474059	40	AR-12-FG-008243-01
Caelo	Bitterorangensch...	09278014	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterorangensch...	11187201	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselblätt...	11108801	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselkraut...	14176902	40	1501199
Caelo	Brennnesselwurze...	11187409	40	nicht erforderlich
Caelo	Carotinöl (ca. 4...	12139305	30	1402564
Caelo	Cayennepfefferti...	09165404	30	nicht erforderlich
Caelo	Cayennepfefferti...	11102412	40	nicht erforderlich
Caelo	Enziantinktur (7...	80932238	40	AR-12-FG-007885-01
Caelo	Enziantinktur (7...	09092707	61	nicht erforderlich
Caelo	Enziantinktur (7...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Erdnussöl, hydri...	11266907	50	AR-13-FG-010027-01
Caelo	Erdnussöl, hydri...	13339803	40	nicht erforderlich
Caelo	Erdnussöl, hydri...	10206801	40	AR-12-FG-002853-01
Caelo	Franzbranntwein	10179425	40	nicht erforderlich
Caelo	Franzbranntwein	13351909	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	12165010	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	12095402	40	1402497
Caelo	Hamamelisblätter...	10043706	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrindenf...	13357902	40	1407627
Caelo	Hamamelisrindenf...	13357902	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrindenf...	09371313	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrindenw...	92718379	30	F 2009 000 977
Caelo	Holzessig, gerei...	12023203	40	nicht erforderlich
Caelo	Hydroxyethylcell...	92968409	20	F 2009 000 984
Caelo	Hydroxyethylcell...	10292702	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwertinktur (7...	11323801	40	nicht erforderlich
Caelo	Iod-Lösung, etha...	09356705	70	nicht erforderlich
Caelo	Johanniskrautöl	12076913	40	nicht erforderlich
Caelo	Johanniskrautöl	13389218	40	nicht erforderlich
Caelo	Johanniskrauttin...	11195217	40	nicht erforderlich
Caelo	Johanniskrauttin...	10197305	30	nicht erforderlich
Caelo	Kalkwasser	12055002	40	nicht erforderlich
Caelo	Kalmustinktur (7...	11355109	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblütenti...	10127009	20	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblütenti...	11269917	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblütenti...	10127005	50	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenfluidext...	09220405	41	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenfluidext...	12360306	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kamillenfluidext...	12360310	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenöl, fettes	810189803	20	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenöl, fettes	14001103	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenöl, fettes	12189803	40	nicht erforderlich
Caelo	Karmelitergeist	14001202	40	nicht erforderlich
Caelo	Krauseminzwasser...	11210003	40	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelsspiritus	13300803	60	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelsspiritus	11232303	40	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelsspiritus	13300803	42	1403101
Caelo	Lebensmittelfarb...	12038601	40	nicht erforderlich
Caelo	Lebensmittelfarb...	12022203	40	nicht erforderlich
Caelo	Lebensmittelfarb...	12022212	40	nicht erforderlich
Caelo	Lebensmittelfarb...	10320905	40	nicht erforderlich
Caelo	Lebensmittelfarb...	12012503	40	nicht erforderlich
Caelo	Lebensmittelfarb...	11370506	40	nicht erforderlich
Caelo	Macrogol-2-laury...	14054304	60	20140225
Caelo	Maiglöckchenkrau...	10322804	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblättert...	11102807	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblättert...	10105412	30	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblättert...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Myrrhentinktur (...)	11260914	30	nicht erforderlich
Caelo	Myrrhentinktur (...)	81687189	40	I 2009 000 275
Caelo	Orangenblütenöl,...	10267805	40	nicht erforderlich
Caelo	Orangenblütenöl,...	13067707	40	1404598
Caelo	Orangenblütenöl,...	13067705	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzspiri...	11185902	70	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminztinkt...	11207405	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminztinkt...	10106502	39	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	12238104	40	nicht erforderlich
Caelo	Prednisolonaceta...	13077701	60	nicht erforderlich
Caelo	Primelwurzelflui...	12175307	60	1404596
Caelo	Primelwurzelflui...	13330110	60	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Tinktur...	11269521	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolistinktur ...	10305415	21	nicht erforderlich
Caelo	Ratanhiatinktur ...	09166415	40	nicht erforderlich
Caelo	Ratanhiatinktur ...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenöl, ...	13287203	40	1403102
Caelo	Ringelblumenöl, ...	14063403	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenöl, ...	11183103	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumentink...	10052810	38	nicht erforderlich
Caelo	Rosenwasser (kon...	11286002	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblättert...	09135005	40	nicht erforderlich
Caelo	Roskastaniensam...	11194605	40	1403541
Caelo	Roskastaniensam...	10346909	40	nicht erforderlich
Caelo	Salbeiblätterflu...	11372203	30	nicht erforderlich
Caelo	Salbeiblätterflu...	10305313	40	nicht erforderlich
Caelo	Salbeitinktur (7...	09345013	72	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	10169006	40	nicht erforderlich
Caelo	Schweineschmalz	90713129	40	I 2009 000 307
Caelo	Siam-Benzoe	395534-70585	40	nicht erforderlich
Caelo	Siam-Benzoe-Tink...	13169905	42	1405623
Caelo	Siam-Benzoe-Tink...	11239201	60	nicht erforderlich
Caelo	Standardisierte ...	11275507	40	nicht erforderlich
Caelo	Standardisierter...	12053902	40	nicht erforderlich
Caelo	Standardisierter...	13259103	20	nicht erforderlich
Caelo	Stechkörnersamen...	11061106	40	nicht erforderlich
Caelo	Steinkohlenteer-...	09345509	40	nicht erforderlich
Caelo	Steinkohlenteer-...	90392199	40	F 2009 000 986
Caelo	Theriak	10122603	43	nicht erforderlich
Caelo	Thymianfluidextr...	13273613	60	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thymianfluidextr...	10198601	41	nicht erforderlich
Caelo	Thymiantinktur (...)	10043113	40	nicht erforderlich
Caelo	Tormentilltinktu...	11278301	40	nicht erforderlich
Caelo	Tormentilltinktu...	10067310	40	nicht erforderlich
Caelo	Triamcinolonacet...	12250701	70	nicht erforderlich
Caelo	Triamcinolonacet...	11258801	40	nicht erforderlich
Caelo	Triamcinolonacet...	11258801	30	nicht erforderlich
Caelo	Vitamin A-palmit...	11178101	40	nicht erforderlich
Caelo	Vitamin A-palmit...	11178101	40	nicht erforderlich
Caelo	Vitamin A-palmit...	12132910	60	nicht erforderlich
Caelo	Wegerichkrautflu...	11332613	40	nicht erforderlich
Caelo	Weissdorn tinktur...	11311816	40	nicht erforderlich
Caelo	Wermuttinktur (7...	10010910	31	nicht erforderlich
Caelo	Wermuttinktur (7...	80681198	40	AR-12-FG-007926-01
Caelo	Wermuttinktur (7...	12237901	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12289802	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12160002	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidpaste SR90	00264201	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	11013001	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	10340301	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	11263503	40	AR-12-FG-008390-01
Caelo	Zinkoxidschüttel...	11281401	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	11281401	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	10340201	33	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	11263502	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	12065202	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxidschüttel...	11230101	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste DAB	00264409	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste DAB	12147801	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste DAB	11290801	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste DAB	11321701	30	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste, weich...	11006801	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste, weich...	12002802	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkpaste, weich...	12378402	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinksalbe DAB	10293402	30	nicht erforderlich
Caelo	Zinksalbe DAB	09347002	40	nicht erforderlich
Caelo	Zusammengesetzte...	12056901	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Capsaicin Flüssi...	1205038-02	40	1406349
Euro OTC	Capsaicin Flüssi...	1205038-01	40	nicht erforderlich
Fagron	Carbomer Gel 1%	1205D002	40	nicht erforderlich
Fagron	Mesulfen	11G12-N08	40	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilinu...	02A190511	40	nicht erforderlich
Fagron	Rosenwasser (kon...	12A04-N04	40	nicht erforderlich
Fagron	Tretinoin-Lösung...	11K09-N03	40	nicht erforderlich
Fagron	Tretinoin-Lösung...	11K09-N03	40	nicht erforderlich
Fagron	Tretinoin-Lösung...	12C08-N14	40	nicht erforderlich
Fagron	Tretinoin-Lösung...	11K09-N03	40	nicht erforderlich
Fagron	Wasserstoffperox...	174A270412	40	nicht erforderlich
Fagron	Wasserstoffperox...	12A05-M07	40	nicht erforderlich
Fagron	Zinkpaste DAB	12E22-T09	40	nicht erforderlich
Hedinger	Ammoniak-Lösung ...	027138	40	nicht erforderlich
Hedinger	Diethylether	052157	60	20150415
Hedinger	Diethylether	052157	60	1507761
Hedinger	Wasserstoffperox...	301199	40	nicht erforderlich
Hedinger	Wasserstoffperox...	0623498	40	nicht erforderlich
Henry Lamotte	Zinkoxidschüttel...	5375600	40	nicht erforderlich
Henry Lamotte	Zinkpaste, weich...	5067100	40	nicht erforderlich
Henry Lamotte	Zinkpaste, weich...	5374900	30	nicht erforderlich
HerbaSinica	%Glycerol + Prop...	zu erfassen	80	nicht erforderlich
HerbaSinica	%Glycerol + Prop...	zu erfassen	80	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
ICHTHYOL	Betamethason-V 1...	09D034	50	AR-12-FG-003630-01
ICHTHYOL	Clobetasol 0,5% ...	09D035	50	AR-12-FG-003627-01
ICHTHYOL	Clobetasol 0,5% ...	11D034	40	nicht erforderlich
ICHTHYOL	Gentamicin 1% Co...	09D002	50	AR-12-FG-003628-01
ICHTHYOL	Methoxsalen 0,00...	11D033	40	nicht erforderlich
Infectopharm	Hydrophobe Tricl...	S071003.1	70	nicht erforderlich
Infectopharm	Hydrophobe Tricl...	1410F-03565	30	nicht erforderlich
Infectopharm	Hydrophobe Tricl...	S091106.1	40	nicht erforderlich
Infectopharm	Hydrophobe Tricl...	S091106.1	40	nicht erforderlich
Infectopharm	Hydrophobe Tricl...	S071007.1	40	nicht erforderlich
Infectopharm	Hydrophobe Tricl...	S091107.1	40	nicht erforderlich
Kreuz-Apotheke	Aristarom Pfirs...	60644	40	nicht erforderlich
Leyh Pharma	Methylrosanilinu...	131711	40	nicht erforderlich
Madaus	Tormentilltinktur	L0900294	30	nicht erforderlich
Maros	Andornkraut Urti...	U2929	40	nicht erforderlich
Maros	Angelikawurzelti...	06026712	40	nicht erforderlich
Maros	Angelikawurzelti...	06026712	40	nicht erforderlich
Maros	Anisfrüchtetinkt...	6856	40	nicht erforderlich
Maros	Arnikablütenflui...	4965	40	nicht erforderlich
Maros	Arnikawurzel Urt...	U3606	40	nicht erforderlich
Maros	Artischockenblät...	1009	40	nicht erforderlich
Maros	Artischockenblät...	5367	40	nicht erforderlich
Maros	Baldrianwurzelfl...	6398	40	nicht erforderlich
Maros	Bärentraubenblät...	5377	40	nicht erforderlich
Maros	Beifußkraut Urti...	U2448	40	nicht erforderlich
Maros	Besenginsterblüt...	R4688	40	nicht erforderlich
Maros	Bibernellwurzel ...	U3600	30	nicht erforderlich
Maros	Bittere Schleife...	5408	40	nicht erforderlich
Maros	Bittersüßstengel...	U3320	40	nicht erforderlich
Maros	Boldoblätter Urt...	U3502	30	nicht erforderlich
Maros	Braunwurzkraut U...	U3623	40	nicht erforderlich
Maros	Brennnessel Urti...	U3633	40	nicht erforderlich
Maros	Cimicifugawurzel...	U3668	40	nicht erforderlich
Maros	Cistrosentinktur...	11025811	40	nicht erforderlich
Maros	Eberrautenkraut...	RU2276	40	nicht erforderlich
Maros	Echtes Goldruten...	U3057	40	nicht erforderlich
Maros	Eingestellter Sü...	PH-226/12	20	nicht erforderlich
Maros	Eschenrinden Urt...	U3264	40	nicht erforderlich
Maros	Fenchelfrüchteti...	6996	40	nicht erforderlich
Maros	Ginkgoblätter Ur...	U2834	40	nicht erforderlich
Maros	Goldrutenkrautti...	6737	30	nicht erforderlich
Maros	Heidelbeerblätte...	U3749	40	nicht erforderlich
Maros	Herzgespannkraut...	U2785	40	nicht erforderlich
Maros	Herzgespannkraut...	6997	40	nicht erforderlich
Maros	Johanniskrautöl	9712	40	nicht erforderlich
Maros	Kamillenblüten U...	U3347	40	nicht erforderlich
Maros	Kamillenfluidext...	6615	20	nicht erforderlich
Maros	Kap-Aloetinktur ...	02026012	40	nicht erforderlich
Maros	Kardenwurzel Urt...	U3685	40	nicht erforderlich
Maros	Kümmelfrüchtetin...	08026612	40	nicht erforderlich
Maros	Liebstöckelwurze...	U3389	40	nicht erforderlich
Maros	Mariendistelfrü...	U3432	40	nicht erforderlich
Maros	Märzveilchenkrau...	U2222	40	nicht erforderlich
Maros	Melissenblätterf...	6399	40	nicht erforderlich
Maros	Mistelkraut Urti...	U2932	40	nicht erforderlich
Maros	Mönchspfefferfrü...	U3476	40	nicht erforderlich
Maros	Pelargoniumwurze...	01028113	40	nicht erforderlich
Maros	Pfefferminzblätt...	RU2432	40	nicht erforderlich
Maros	Potenzholzfluide...	3548	40	nicht erforderlich
Maros	Primelwurzeltink...	03026212	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Maros	Primelwurzeltink...	03026212	40	nicht erforderlich
Maros	Rosmarinblätter ...	U3238	40	nicht erforderlich
Maros	Roskastaniensam...	U2882	40	nicht erforderlich
Maros	Ruprechtskraut U...	U3720	40	nicht erforderlich
Maros	Schöllkraut Urti...	U3063	40	nicht erforderlich
Maros	Sonnenhutkraut, ...	U3041	40	nicht erforderlich
Maros	Sonnentaukraut U...	U3354	40	nicht erforderlich
Maros	Spitzwegerichblä...	6736	40	nicht erforderlich
Maros	Stiefmütterchen ...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Maros	Strophanthus-Sam...	01028513	40	nicht erforderlich
Maros	Teufelskrallenwu...	5573	30	nicht erforderlich
Maros	Thymianfluidextr...	6869	40	nicht erforderlich
Maros	Wacholderbeerent...	1239	40	nicht erforderlich
Maros	Walnußschalentin...	1240	40	nicht erforderlich
Maros	Weidenrindentink...	6865	40	nicht erforderlich
Maros	Weißdornfrüchte ...	U3224	40	nicht erforderlich
Maros	Wolfstrappkraut ...	U3388	40	nicht erforderlich
Maros	Wollblumen Urtin...	U3029	40	nicht erforderlich
Maros	Yamswurzel Urtin...	32210	40	nicht erforderlich
Maros	Zaunrübenwurzel ...	U3269	40	nicht erforderlich
Otto Fischar	Diethylether	5974058	60	20140515
Otto Fischar	Diethylether	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Otto Fischar	Diethylether	zu erfassen	30	nicht erforderlich
Otto Fischar	Milchsäure 80% L...	2002071	40	AR-14-FG-012337-02
Otto Fischar	Wasserstoffperox...	zu erfassen	30	nicht erforderlich
Ratiopharm	Kortikoid-ratiop...	L30263	40	nicht erforderlich
Staufen-Pharm	Oxalsäure D30 Am...	09.05.12	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Dichloressigsäur...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Hydrophobe Tricl...	4811E-03565	30	nicht erforderlich
zu erfassen	Stiefmütterchenk...	40971	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Vitamin F Liposo...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Zinkpaste, weich...	zu erfassen	40	nicht erforderlich

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 1515 Chargen. Daran wurden 3288 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Rizinusöl, hydriertes	278661	1
AHD, 16.05.13	Zinkoxidöl DAC	13069701	16
aliance healthcare	Kamillenöl, fettes	13204306	2
All..Healthc./Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	7B180713	4
Alliance Health	Zinkpaste, weiche DAB	278229	1
Alliance Healthcare	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S091202.1	4
Alliance Healthcare	Zinkpaste, weiche DAB	281118	1
Alliance Healthcare/Apo...	Hydrophile Metronidazol-Crem...	6B120613	3
Alliance Healthcare/Apo...	Hydrophile Metronidazol-Crem...	11201113	1
Alliance Healthcare/Apo...	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4B190413	3
Alliance Healthcare/Fis...	Diethylether	5973065	1
AMH Niemann	Methylrosanilinumchloridlösu...	3A060612	1
AMH Niemann GmbH & Co K...	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4190413	1
AMH Niemann GmbH & Co K...	Methylrosanilinumchloridlösu...	1b140213	1
AMH Niemann GmbH & Co. KG	Hydroxyethylcelluloseschleim...	13B310513	1
AMH Niemann GmbH & Co. KG	Hydroxyethylcelluloseschleim...	7B040313	1
AMH Niemann GmbH,Halle	Hydroxyethylcelluloseschleim...	10B200412	2
AMH Niemann/Noweda	Zinkoxidpaste SR90	1A150312	1
AMH Niemann/Noweda	Zinkoxidpaste SR90	3A231012	1
AMH/ Sanacorp	Zinkoxidpaste, weiche SR90	43B150811	1
AMH-Niemann GmbH & Co.KG	Hydroxyethylcelluloseschleim...	6C090312	1
AMH-Niemann GmbH & Co.KG	Hydroxyethylcelluloseschleim...	2C270112	1
AMH-Niemann GmbH & Co.KG	Hydroxyethylcelluloseschleim...	1B270112	1
Anzag	Baldriantinktur (70%) 1:5	12196210	1
Anzag	Hamamelisrindenwasser	11062810	1
Anzag	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S021202.1	4
Anzag	Methylrosanilinumchloridlösu...	1A140213	2
Anzag	Methylrosanilinumchloridlösu...	5A200712	1
Anzag	Zinkoxidpaste, weiche SR90	12121501	1
Anzag	Zinkpaste, weiche DAB	12069101	5
Anzag 19.12.2012	Rizinusöl, hydriertes	273882	2
Anzag 26.11.12 ek:3,35	Pomeranzenblütenwasser (kons...	12171703	1
Anzag 27.02.13	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13009301	3
Anzag 28.11.12	Zinkpaste, weiche DAB	12208001	9
Anzag 29.04.13 ek: 3,31EUR	Rizinusöl, hydriertes	13096304	1
Anzag ek:10.21EUR 27.08.12	Franzbranntwein	12103301	1
Anzag/Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313035	1
Anzag/Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S021205.1	1
Anzag/Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S091206.1	5
apomix	Austrocknende Paste SR	9B280613	2
apomix	Clobetasolpropionat-Verreibu...	1A20213	1
apomix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	17B080713	1
apomix	Metronidazol-Verreibung 10% ...	5B150513	1
apomix	Metronidazol-Verreibung 10% ...	20B191211	1
apomix	Metronidazol-Verreibung 10% ...	48170413	1
apomix	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	231A160513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	6A070114	1
apomix	Zinkoxidpaste SR90	2A230811	1
apomix	Zinkoxidpaste, weiche SR90	34A231012	1
Apomix	Benzalkoniumchloridlösung 0,...	6B060912	1
Apomix	Benzalkoniumchloridlösung 0,...	3A170413	2
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	9B041012	2
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	11B201113	2
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1B030113	3
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	11B221112	1
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	2B220213	4
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	2B220212	1
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	10B251012	3
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1B190112	1
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	8B110912	3
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	8418213	1
Apomix	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4B270412	1
Apomix	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11B260413	1
Apomix	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	6B090312	1
Apomix	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13B260413	1
Apomix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	22B281011	1
Apomix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	26B301112	1
Apomix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	14B080612	1
Apomix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	19B141011	1
Apomix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	15B060712	1
Apomix	Metronidazol-Verreibung 10% ...	1B020113	1
Apomix	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	13A040912	3
Apomix	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	7B270513	1
Apomix	Zinkoxidöl DAC	26C190911	1
Apomix	Zinkoxidöl SR 90	5B250313	1
Apomix	Zinkoxidöl SR 90	6B150413	1
Apomix	Zinkoxidpaste, weiche SR90	4A090113	1
Apomix	Zinkoxidpaste, weiche SR90	3A090113	1
Apomix	Zinkpaste, weiche DAB	13A040912	1
Apomix / AHD	Hydroxyethylcelluloseschleim...	6B040313	1
Apomix / Phönix	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	21C090813	1
Apomix / Phönix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	11B120413	1
Apomix Anzag	Hydrophile Metronidazol-Crem...	7B200712	5
Apomix direkt	Benzalkoniumchloridlösung 0,...	2B070313	1
Apomix direkt	Benzalkoniumchloridlösung 0,...	4A110713	2
APomix Phoenix	Austrocknende Paste SR	7B160513	1
apomix PKH	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	5B150213	1
apomix PKH	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	14B080612	1
apomix PKH	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	9C200412	1
apomix PKH	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	2B270112	1
apomix PKH	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	17B060712	1
apomix PKH	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	472A160913	1
apomix, Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	3B140313	2
apomix/ Gehe	Methylrosanilinumchloridlösu...	2B290312	1
Apomix/ Noweda	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	5B090312	1
apomix/ Phoenix	Dexamethason-Verreibung 1% (...)	2A220313	1
Apomix/ Phönix	Hydroxyethylcelluloseschleim...	19B090813	1
Apomix/ Anzag	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	67A300113	1
apomix/Gehe	Austrocknende Paste SR	12B150813	1
Apomix/Gehe	Methylrosanilinumchloridlösu...	4B200712	1
Apomix/Noweda	Austrocknende Paste SR	3B180213	2
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8648	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8784	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9393	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8523	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9949	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7488	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9527	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8195	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8350	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8352	1
Apotheke	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9467	1
Audor Pharma	Vitamin F Liposomen (Audor)	AP302038FL	2
Audor Pharma	Vitamin F Liposomen (Audor)	AP207152FL	2
Audor Pharma	Vitamin F Liposomen (Audor)	AP307176FL	2
Audor Pharma	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13139402	5
Bomba/AHD	Propolis-Tinktur 20%	280337	1
Bombastus	Chinesisches Zimtöl	262660	1
Bombastus	Chinesisches Zimtöl	269558	1
Bombastus	Chinesisches Zimtöl	263892	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13190401	7
Bombastus	Johanniskrautöl	282275	1
Bombastus	Johanniskrautöl	279926	1
Bombastus	Johanniskrautöl	283368	1
Bombastus	Johanniskrautöl	272178	1
Bombastus	Johanniskrautöl	275674	1
Bombastus	Propolis-Tinktur 20%	275084	1
Bombastus	Propolis-Tinktur 20%	276954	1
Bombastus	Propolis-Tinktur 20%	281900	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	255179	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	264468	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	266591	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	275938	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	266593	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	269565	3
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	270580	5
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	26956512-13	1
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	271754	2
Bombastus	Rizinusöl, hydriertes	273390	7
Bombastus	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	272491	1
Bombastus	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	281755	1
Bombastus	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	279248	1
Bombastus	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	272490	1
Bombastus	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	276966	2
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	273970	1
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	269651	3
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	282083	1
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	269765	1
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	273971	1
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	278159	3
Bombastus	Zinkoxidöl DAC	286041	2
Bombastus	Zinkoxidöl SR 90	281661	1
Bombastus	Zinkoxidöl SR 90	277647	1
Bombastus	Zinkoxidöl SR 90	273973	4
Bombastus	Zinkoxidöl SR 90	269651	1
Bombastus	Zinkoxidpaste SR90	266450	1
Bombastus	Zinkoxidpaste SR90	276198	1
Bombastus	Zinkoxidpaste SR90	276200	2
Bombastus	Zinkoxidpaste SR90	273833	1
Bombastus	Zinkoxidpaste SR90	279384	1
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	275031	1
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	277662	1
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	271196	2
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	267515	1
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	273328	3
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	273329	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	273330	2
Bombastus	Zinkoxidpaste, weiche SR90	279586	2
Bombastus	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	270608	1
Bombastus	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	274933	1
Bombastus	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	273199	2
Bombastus	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	277579	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	278272	2
Bombastus	Zinkpaste DAB	271136	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	280733	2
Bombastus	Zinkpaste DAB	271135	2
Bombastus	Zinkpaste DAB	278273	2
Bombastus	Zinkpaste DAB	278865	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	278864	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	271133	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	278274	3
Bombastus	Zinkpaste DAB	273893	2
Bombastus	Zinkpaste DAB	278270	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	273890	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	276145	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	276143	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	273894	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	27113603-15	1
Bombastus	Zinkpaste DAB	62/13	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	270463	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	275948	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	267515	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	274972	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	265457	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	266383	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	276540	2
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	271344	2
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	271341	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	278226	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	274973	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	274978	2
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	282863	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	266381	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	280233	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	270461	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	270465	3
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	271194	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	276536	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	276537	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	276539	2
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	278223	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	280234	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	278225	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	278227	2
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	281121	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	274971	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	271195	2
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	281122	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	271343	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	280235	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	11269801	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	271340	1
Bombastus	Zinksalbe DAB	277335	1
Bombastus	Zinkpaste, weiche DAB	273704	2
Brückenapotheke	Hydrophile Metronidazol-Crem...	414M-07001	1
Brückenapotheke	Hydrophile Metronidazol-Crem...	3313M-07001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Brückenapotheke	Hydrophile Metronidazol-Crem. ...	3913E-07001	1
Brückenapotheke	Hydrophile Metronidazol-Crem. ...	5013A-07001	1
Brückenapotheke	Hydrophile Metronidazol-Crem. ...	3113Q-07001	1
Brücken-Apotheke	Hydrophile Metronidazol-Crem. ...	4613M-07001	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033107	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033114	2
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	123033108	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12383703	2
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12383706	4
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12383702	2
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033113	4
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033101	2
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	11014804	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	11014806	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	11014807	2
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033104	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033106	1
Caelo	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12033111	1
Caelo	Arnikaöl, fettes	11096702	1
Caelo	Arnikaöl, fettes	13186602	1
Caelo	Arnikaöl, fettes	13186601	2
Caelo	Arnikaöl, fettes	13042503	3
Caelo	Arnikaöl, fettes	12359703	1
Caelo	Arnikaöl, fettes	12088504	3
Caelo	Arnikaöl, fettes	Sanacorb	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	10362815	2
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	10362814	2
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	12031015	6
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	12031017	6
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	10362805	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	8111301	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	12031004	2
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	12031009	2
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	10362820	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	13094612	2
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	13094610	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	12031001	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	13094613	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	10341801	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	26031301	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	20090312-4	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	13094609	3
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	12031008	1
Caelo	Arnikatinktur (70%) 1:10	13094607	1
Caelo	Austrocknende Paste SR	14B240913	2
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12030904	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	11379204	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12113004	2
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	11254309	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12294007	3
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13184905	2
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	1309505	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13094507	3
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	11379201	3
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13349203	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13094506	2
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13094503	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	18101302	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12196203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12030908	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	11379203	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	6099.99.99	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12113002	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	11187103	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13094505	6
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13094505-3380319003	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	8011423	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13003205	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12030902	2
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	13003206	5
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	12294008	1
Caelo	Baldriantinktur (70%) 1:5	11011308	1
Caelo	Beinwellkrauttinktur, Pyrrol...	12177005	1
Caelo	Beinwellkrauttinktur, Pyrrol...	12177001	3
Caelo	Beinwellkrauttinktur, Pyrrol...	11121406	1
Caelo	Beinwellwurzeltinktur, Pyrro...	12054012	2
Caelo	Beinwellwurzeltinktur, Pyrro...	12054008	1
Caelo	Beinwellwurzeltinktur, Pyrro...	11121314	2
Caelo	Belladonnatinktur, eingestel...	11322601	1
Caelo	Belladonnatinktur, eingestel...	11322615	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid	13307902	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid	13070206	4
Caelo	Benzalkoniumchlorid	13070201	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid	12033411	1
Caelo	Benzalkoniumchlorid	12033403	2
Caelo	Benzoeschmalz (stabilisiert)	12063902	1
Caelo	Bitterorangenschalentinktur ...	12231906	2
Caelo	Bitterorangenschalentinktur ...	13003301	1
Caelo	Bitterorangenschalentinktur ...	13003309	1
Caelo	Bitterorangenschalentinktur ...	13003302	1
Caelo	Brennnesselblättertinktur (7...	11108810	1
Caelo	Brennnesselblättertinktur (7...	1108810	1
Caelo	Brennnesselwurzeltinktur (70...	12341302	1
Caelo	Brennnesselwurzeltinktur (70...	11187409	1
Caelo	Calendula Urtinktur	12117313	1
Caelo	Calendula Urtinktur	13142811	6
Caelo	Carotinöl (ca. 4 Mio I.E.)	13008404	1
Caelo	Cayennepfeffertinktur, einge...	12207111	1
Caelo	Cayennepfeffertinktur, einge...	11102419	1
Caelo	Cayennepfeffertinktur, einge...	11102425	1
Caelo	Diethylether	28051304	1
Caelo	Diethylether	5974058	1
Caelo	Enziantinktur (70%) 1:5	10334609	2
Caelo	Enziantinktur (70%) 1:5	13036405	4
Caelo	Enziantinktur (70%) 1:5	11220506	1
Caelo	Enziantinktur (70%) 1:5	4109M-02442	1
Caelo	Enziantinktur (70%) 1:5	11220504	1
Caelo	Enziantinktur (70%) 1:5	12035507	3
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	12298206	2
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	13172803	2
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	12230701	1
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	12298203	1
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	13172801	2
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	12298204	1
Caelo	Erdnussöl, hydriertes	11266904	1
Caelo	Franzbranntwein	2507212316	1
Caelo	Franzbranntwein	5213E2316	1
Caelo	Franzbranntwein	204312316	1
Caelo	Franzbranntwein	12103319	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Franzbranntwein	12103312	1
Caelo	Hamamelisblätterfluidextrakt...	31031404	1
Caelo	Hamamelisblätterfluidextrakt...	27081302	1
Caelo	Hamamelisblätterfluidextrakt...	16071401	1
Caelo	Hamamelisrindenfluidextrakt ...	13044102	2
Caelo	Hamamelisrindenfluidextrakt ...	11165602	1
Caelo	Hamamelisrindenfluidextrakt ...	11165605	1
Caelo	Hamamelisrindenfluidextrakt ...	13044104	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12376901	3
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12376907	4
Caelo	Hamamelisrindenwasser	13324401	1
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12376906	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12376905	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12359605	1
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12196906	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12196905	3
Caelo	Hamamelisrindenwasser	11238904	1
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12376918	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	12376909	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	11238906	3
Caelo	Hamamelisrindenwasser	13324403	2
Caelo	Hamamelisrindenwasser	13324411	1
Caelo	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S0211201.1	1
Caelo	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	2111310005	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13021302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13084403	8
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13009501	4
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13190701	4
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13009303	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12351502	2
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	14081202	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13190801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13286101	3
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13286401	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13286601	3
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13084402	7
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13286201	2
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	1319401	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13190901	2
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13286801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	21121201	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	22061204	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	30071302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	23041305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	24011403	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	29061301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	25091209	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	26031306	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	26101205	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	29011301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	21111305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	14081203	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	14111307	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	14111308	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	15101311	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	16061204	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	16B310513	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	17101201	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	17101206	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	17101207	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11341501	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	20071204	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12351501	5
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	6121302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	8101303	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	10111203	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11011402	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11264501	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11341701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11341801	3
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11363302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	6061308	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13084404	4
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	2101201	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	2101203	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	3286101	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	3786917	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	4091303	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	5121205	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	6051303	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	6061307	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	11363401	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12219201	5
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12219302	3
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12219501	2
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12244002	5
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12244003	4
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12309303	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12320501	6
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12320601	3
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12128201	4
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12071701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12071401	1
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12071501	2
Caelo	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12209201	1
Caelo	Ingwertinktur (70%) 1:5	11053812	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	14111310	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	24011405	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	13193501	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	5021402	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	28061302	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	1071303	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	9356601	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	2101302	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	12285902	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	12285906	3
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	5021308	1
Caelo	Iod-Lösung, ethanolhaltige	12285903	1
Caelo	Johanniskrautöl	11372102	2
Caelo	Johanniskrautöl	11205310	1
Caelo	Johanniskrautöl	11205309	5
Caelo	Johanniskrautöl	11080517	1
Caelo	Johanniskrautöl	10380614	1
Caelo	Johanniskrautöl	2071201	1
Caelo	Johanniskrautöl	2061205	1
Caelo	Johanniskrautöl	11372104	4
Caelo	Johanniskrautöl	13065105	8
Caelo	Johanniskrautöl	13065106	5
Caelo	Johanniskrautöl	13155802	3
Caelo	Johanniskrautöl	13155803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Johanniskrautöl	13155804	5
Caelo	Johanniskrautöl	1501302	1
Caelo	Johanniskrautöl	28091204	1
Caelo	Johanniskrautöl	4959702	5
Caelo	Johanniskrautöl	5346791	1
Caelo	Johanniskrautöl	13065104	3
Caelo	Johanniskrautöl	12076904	3
Caelo	Johanniskrautöl	12076912	3
Caelo	Johanniskrautöl	12076913	4
Caelo	Johanniskrautöl	12292904	1
Caelo	Johanniskrautöl	12293903	1
Caelo	Johanniskrautöl	12293911	7
Caelo	Johanniskrautöl	12293917	4
Caelo	Johanniskrautöl	12293918	4
Caelo	Johanniskrautöl	12293919	2
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	11091303	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	12237709	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	12237706	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	122377006	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	11195217	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	11195213	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	12237708	1
Caelo	Johanniskrauttinktur (70%) 1:5	11195216	1
Caelo	Kalkwasser	13028602	1
Caelo	Kalmustinktur (70%) 1:5	11355115	1
Caelo	Kalmustinktur (70%) 1:5	19121322	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	13044206	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	11269917	3
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	24091208	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	1794290	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	13044202	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	11011303	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	12111305	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	11011307	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	11269911	2
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	11269924	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	3051310	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	3081201	1
Caelo	Kamillenblütentinktur (70%) ...	9061201	1
Caelo	Kamillenfluidextrakt	11303606	2
Caelo	Kamillenfluidextrakt	1382716	1
Caelo	Kamillenfluidextrakt	12254801	1
Caelo	Kamillenfluidextrakt	12254803	1
Caelo	Kamillenfluidextrakt	10382713	1
Caelo	Kamillenfluidextrakt	12360303	2
Caelo	Kamillenfluidextrakt	10382716	3
Caelo	Kamillenfluidextrakt Ph.Eur....	12360306	1
Caelo	Kamillenfluidextrakt Ph.Eur....	12360310	2
Caelo	Kamillenöl, fettes	12372903	4
Caelo	Kamillenöl, fettes	11261506	1
Caelo	Kamillenöl, fettes	12189803	1
Caelo	Kamillenöl, fettes	1218903	1
Caelo	Kokosfett, gehärtet	11379510	2
Caelo	Kokosfett, gehärtet	13010808	2
Caelo	Kokosfett, gehärtet	13010804	1
Caelo	Kokosfett, gehärtet	613E-07004	1
Caelo	Kokosfett, gehärtet	11379517	1
Caelo	Kokosfett, gehärtet	11379511	1
Caelo	Krauseminzwasser (konserviert)	13184501	1
Caelo	Lebensmittelfarbstoff blau (...)	12322306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	27111307	1
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	12206218	3
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	12206214	3
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	10105412	1
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	11011305	1
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	5121303	1
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	3051308	1
Caelo	Melissenblättertinktur (70%)...	11102812	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	230312	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	20101012-1	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	2002312460	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	133273301	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	13273302	7
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	24081209	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197305	6
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	2913M2460	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11260918	3
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11260910	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	1910211095	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11260908	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11019810	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	10112306	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	45132U2460	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	20111214	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197303	7
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	2704212460	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197205	4
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197112	3
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197106	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11260916	2
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	614M2460	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	3101212460	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	13273404	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197204	2
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197107	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	13273301	7
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197103	2
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11260909	3
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	nachprüfung	1
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	11260914	5
Caelo	Myrrhentinktur (90%) 1:5	12197105	7
Caelo	Orangenblütenöl, künstliches	13154804	1
Caelo	Orangenblütenöl, künstliches	13121302	1
Caelo	Orangenblütenöl, künstliches	1123005	1
Caelo	Orangenblütenöl, künstliches	11232005	1
Caelo	Orangenblütenöl, künstliches	nachprüfung	1
Caelo	Orangenblütenöl, künstliches	13154801	1
Caelo	Pfefferminzspiritus 80,2%	11185901	1
Caelo	Pfefferminzspiritus 80,2%	11185902	1
Caelo	Pfefferminzspiritus 80,2%	11339501	1
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	24091206	1
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	10106507	1
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	11207414	3
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	9089504	1
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	11207410	1
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	12293409	1
Caelo	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	9089503	1
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	1339301	1
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	13339302	2
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	13339301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	11327301	2
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	12032102	1
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	12328602	1
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	12328604	3
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	10371902	1
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	1235606	1
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	12359606	3
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	13057302	2
Caelo	Pomeranzenblütenwasser (kons. ...)	13096605	3
Caelo	Propolis-Tinktur (96%) 1,25:10	11269521	1
Caelo	Propolistinktur 1,25:10	11269511	1
Caelo	Propolistinktur 1,25:10	11269516	1
Caelo	Propolistinktur 1,25:10	10305414	1
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	CH:008/0913	1
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	14101305	1
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	13051206	4
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	13051205	1
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	13051202	1
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	11292802	4
Caelo	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	12255403	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	11274801	2
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12006802	4
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12189901	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	11183102	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	13069601	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	13251002	2
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	14001004	2
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12308503	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12373102	2
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	13185401	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	13251002/1	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	13251003	4
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	13355701	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	nachprüfung	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12373101	2
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12189903	3
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	122116904	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12216901	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12216904	1
Caelo	Ringelblumenöl, fettes	12308502	2
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	13142804	7
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	13142808	10
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	19061311	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117308	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117320	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117317	5
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117313	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117312	3
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117311	7
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117305	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	13142802	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	10260111	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	11143803	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117301	3
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	11332710	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	11332702	1
Caelo	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	12117310	2
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11260604	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	12114602	3
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11359501	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11260603	2
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	1112002-01	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11260609	2
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	8061201	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	4101201	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11359502	2
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11359507	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	25011301	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	16071201	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	1304013-01	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	12114606	1
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	12114605	2
Caelo	Rizinusöl, hydriertes	11359508	5
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12342404	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	1317302	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13255902	4
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13306604	5
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	31101305	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	11286005	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12299802	5
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12342402	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12342407	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13137302	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13137303	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13343604	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13137305	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	13306603	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	1021301	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	11355401	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12123203	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12185405	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12288903	7
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12299801	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12342406	2
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	1234201	1
Caelo	Rosenwasser (konserviert)	12342401	2
Caelo	Rosmarinblättertinktur (70%)...	9135008	1
Caelo	Roskastaniensamenfluidextra...	11194611	2
Caelo	Roskastaniensamenfluidextra...	12293604	1
Caelo	Roskastaniensamentinktur (7...	12295308	1
Caelo	Salbeiblätterfluidextrakt (5...	11372208	1
Caelo	Salbeiblätterfluidextrakt (5...	11372211	2
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	9345011	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	27111308	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	1120912	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	13125504	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	12196611	2
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	11220911	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	12196607	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	12196602	2
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	11220909	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	10305316	1
Caelo	Salbeitinktur (70%) 1:10	10305312	1
Caelo	Schweineschmalz	11263715	1
Caelo	Schweineschmalz	11263706	1
Caelo	Schweineschmalz	11379606	1
Caelo	Schweineschmalz	11263714	1
Caelo	Schweineschmalz	11263707	1
Caelo	Schweineschmalz	11379605	2
Caelo	Siam-Benzoe-Tinktur (90%) 1:5	12228113	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Standardisierter Cayennepf...	12053902	1
Caelo	Stechkörnersamentinktur (45%...	12043822	1
Caelo	Stechkörnersamentinktur (45%...	11061110	1
Caelo	Stechkörnersamentinktur (45%...	13044304	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	9039201	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	9345507	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	113192017	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	11319203	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	11319207	11
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	12286103	13
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	27071207	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	9345510	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	9345509	2
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	9345406	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	nachprüfung	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	90391069	1
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	13193703	2
Caelo	Steinkohlenteer-Lösung	11319209	1
Caelo	Theriak	1121206	1
Caelo	Theriak	nachprüfung	1
Caelo	Theriak	13187201	3
Caelo	Theriak	12067214	1
Caelo	Theriak	12067207	2
Caelo	Theriak	12067204	1
Caelo	Theriak	12067201	2
Caelo	Theriak	11121203	1
Caelo	Thymianfluidextrakt	13036510	1
Caelo	Thymianfluidextrakt	13036516	1
Caelo	Thymianfluidextrakt	6838282	1
Caelo	Thymianfluidextrakt	13036502	2
Caelo	Thymianfluidextrakt	12072102	1
Caelo	Thymianfluidextrakt	11090509	2
Caelo	Thymiantinktur (70%) 1:5	10043113	1
Caelo	Thymiantinktur (70%) 1:5	21031311	1
Caelo	Thymiantinktur (70%) 1:5	18101304	1
Caelo	Thymiantinktur (70%) 1:5	137918	1
Caelo	Thymiantinktur (70%) 1:5	10379108	1
Caelo	Thymiantinktur (70%) 1:5	10379102	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	2103312484	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	1910212484	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13263007	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13263004	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003013	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003008	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	3101212484	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003010	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003009	2
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003003	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	11061207	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	614M2484	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	3713Q2484	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003006	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13263003	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	11278310	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	11278307	2
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	11061210	2
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003018	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003012	3
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	12255201	1
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	12255202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003002	2
Caelo	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	11K09-N-03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	11329001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	13275801	3
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	13184701	4
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	1332501	1
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	12301201	1
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	12250701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid-Konzent...	11258801	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132906	4
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132910	5
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	13057002	7
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132906	3
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	130570012132910	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	130577002	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132904	7
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1357007	2
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	120404301	2
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132904	4
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132902	4
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1117801	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	11178101	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	10316605	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	11178109	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132902	2
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12132910	5
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	13057003	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1013Q-02565	1
Caelo	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	3815926	1
Caelo	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7575	1
Caelo	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	12091302	1
Caelo	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	13008706	1
Caelo	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	13008703	2
Caelo	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	11332621	1
Caelo	Weissdortinktur aus Blätter...	12211008	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	11145009	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237905	4
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	11145001	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	11145004	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	11145005	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	92780419	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	13187404	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	10260210	2
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	11145008	2
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	11145013	3
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	1114508	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237901	1
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237909	4
Caelo	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237911	1
Caelo	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	279250	2
Caelo	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	2795250	1
Caelo	Zinkoxidöl DAC	2612M-02026	1
Caelo	Zinkoxidöl DAC	13307202	35
Caelo	Zinkoxidöl DAC	13196501	1
Caelo	Zinkoxidöl DAC	13196401	36
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12351702	16
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12160002	30
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12004701	2
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12289802	2
Caelo	Zinkoxidöl DAC	12004601	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkoxidpaste SR90	271195	1
Caelo	Zinkoxidpaste SR90	244154	1
Caelo	Zinkoxidpaste, weiche SR90	12366801	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13139601	27
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	1319601	2
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13282801	4
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12065401	3
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13283002	4
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	24101311	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	20310812-3	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	19041309	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	15061201	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	14010501	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13283101	7
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13139302	3
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12197103	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12211401	10
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12211601	2
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12211701	14
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12211802	2
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12309701	5
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13139301	16
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13283001	2
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	1313901	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13018803	2
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13018801	8
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12309702	5
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	2713M9101	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	711217039	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	6061301	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	4121204	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13282901	14
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13087701	15
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13087601	22
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13018401	15
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12309501	23
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12211501	7
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	11184601	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	10082601	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	11071303	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	112814101	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	3101217039	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	28121204	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	11329902	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12065203	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13024401	4
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	1013I-01815	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12309802	8
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12111306	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur, etha...	12261701	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur, etha...	13080201	2
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur, etha...	13244001	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur, etha...	1324401	1
Caelo	Zinkoxidschüttelmixtur, etha...	1308021	1
Caelo	Zinkpaste DAB	12262301	2
Caelo	Zinkpaste DAB	14011402	1
Caelo	Zinkpaste DAB	20021310	1
Caelo	Zinkpaste DAB	20271012-1	1
Caelo	Zinkpaste DAB	31051302	1
Caelo	Zinkpaste DAB	13043301	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkpaste DAB	12206401	5
Caelo	Zinkpaste DAB	11290801	1
Caelo	Zinkpaste DAB	13345101	4
Caelo	Zinkpaste DAB	12271601	8
Caelo	Zinkpaste DAB	10345201	3
Caelo	Zinkpaste DAB	12271702	8
Caelo	Zinkpaste DAB	13043401	12
Caelo	Zinkpaste DAB	13201701	1
Caelo	Zinkpaste DAB	13201801	17
Caelo	Zinkpaste DAB	1321903	1
Caelo	Zinkpaste DAB	12147801	11
Caelo	Zinkpaste DAB	903312054	1
Caelo	Zinkpaste DAB	11321701	2
Caelo	Zinkpaste DAB	11321702	1
Caelo	Zinkpaste DAB	10245901	1
Caelo	Zinkpaste DAB	11364102	2
Caelo	Zinkpaste DAB	12066102	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	213E-02055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	70913WZP	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	711212055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	8081301	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	17111203	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12069001	4
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	1212401	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12207801	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13387801	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11338801	4
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	414U-02055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13089101	3
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12068901	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13036901	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13004101	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12271301	4
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12121601	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12121501	4
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12068701	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13316601	4
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12068801	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11338601	3
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11061301	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	6021305	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13388001	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	1601312055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	5375700	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	63075606	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	91107159	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12271401	8
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13316301	11
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13203701	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13088602	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13088/01	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13040201	6
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13026901	14
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13026702	4
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12366801	8
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12271501	20
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	2101212055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13203501	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13203401	8
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	1403212055	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13203301	13
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13089001	13
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13088901	9
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13088801	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12121302	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	208212055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	1212601	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11099003	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11202101	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11269701	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11338001	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	11338401	2
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12208201	14
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	14111313	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13316401	3
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13026801	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12366701	10
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12208101	5
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	28031401	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13316701	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13088701	22
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	13027001	8
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	12121401	7
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	14023301	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DAB	2713E2055	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DRF (stabi...	13094201	1
Caelo	Zinkpaste, weiche DRF (stabi...	12160302	1
Caelo	Zinksalbe DAB	20270912-5	1
Caelo	Zinksalbe DAB	16101202	1
Caelo	Zinksalbe DAB	13257001	8
Caelo	Zinksalbe DAB	12343602	5
Caelo	Zinksalbe DAB	12101302	1
Caelo	Zinksalbe DAB	12098402	4
Caelo	Zinksalbe DAB	12042503	2
Caelo	Zinksalbe DAB	12042502	1
Caelo	Zinksalbe DAB	11367501	2
Caelo	Zinksalbe DAB	7031303	1
Caelo	Zinksalbe DAB	1234602	1
Caelo	Zinksalbe DAB	13072702	1
Caesar & Lorenz	Kamillenöl, fettes	13204304	1
Caesar & Loretz	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	13008704	1
Caesar & Loretz GmbH	Steinkohlenteer-Lösung	72816068	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Zinkpaste, weiche DAB	11269601	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Benzalkoniumchlorid	12033407	2
Caesar & Loretz/ Noweda	Hydroxyethylcelluloseschleim...	5B150213	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	11332611	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	13008708	2
Caesar & Loretz/ Noweda	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	11332620	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	11332616	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Wegerichkrautfluidextrakt (3...	11332613	2
Caesar § Lorenz GmbH	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	12383707	1
Caesar/Noweda	Enziantinktur (70%) 1:5	13036408	1
Caesar/Noweda	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	13051210	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	3412M-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	35121-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4812E-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4012A-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4912Q-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1813E-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1613a-07001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	813A-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4612E-03387	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4112E-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	3712Q-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	3212M-03387	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	2513q-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	2713E-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1913A-07001	1
Defektur	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1813Q-07001	1
Defektur	Triamcinolonacetamid-Konzent...	3813Q	1
Defektur	Triamcinolonacetamid-Konzent...	4713A	1
Defektur	Triamcinolonacetamid-Konzent...	4913Q	1
Defektur	Triamcinolonacetamid-Konzent...	4213E	1
Defektur	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	6629	1
Defektur	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	6935	1
Defektur	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	6726	1
Eigenherstellung	Hydrophile Metronidazol-Crem...	912Q-07001	1
Erika apotheke	Enziantinktur (70%) 1:5	1122504	1
Erika apotheke	Tormentilltinktur (70%) 1:5	13003001	1
Erika apotheke	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237906	1
Erika Apotheke	Pomeranzenblütenwasser (kons...	12359601	1
Erika Apotheke	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237902	3
Erika Apotheke	Wermuttinktur (70%) 1:5	313E-07062	1
EuRho	Baldriantinktur (70%) 1:5	1301003-01	1
Euro OTC	Arnikatinktur (70%) 1:10	1112029-01	1
Euro OTC	Baldriantinktur (70%) 1:5	1304041-01	1
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	1512212009	1
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	120204-01	1
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	1206039-01	2
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	1206039-02	1
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	1109001-01	2
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	2507213553	1
Euro OTC	Rizinusöl, hydriertes	1910212009	1
Euro OTC	Steinkohlenteer-Lösung	1110031	1
Euro OTC	Steinkohlenteer-Lösung	1110031-02	3
Euro OTC	Steinkohlenteer-Lösung	1307027-01	2
Euro OTC	Steinkohlenteer-Lösung	1110031-01	5
Euro OTC	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	13c28-n01	1
Euro OTC	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1204043-01	3
Euro OTC	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1310030-01	1
Euro OTC	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1204043-01	3
Euro OTC	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1305003-01-342631115	1
Euro OTC	Zinkpaste, weiche DAB	1211014-01	6
Euro OTC	Zinkpaste, weiche DAB	1009043-01	3
Euro OTC	Zinkpaste, weiche DAB	214I-02055	1
Euro OTC	Zinkpaste, weiche DAB	121014-01	1
Euro OTC	Zinkpaste, weiche DAB	1108059-01	4
Euro OTC	Zinkpaste, weiche DAB	121101401	1
EUro/AHD	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1211032-01	2
Fagron	Carbomer Gel 1%	1211D010	1
Fagron	Carbomer Gel 1%	1302D002	5
Fagron	Carbomer Gel 1%	1309D001	1
Fagron	Carbomer Gel 1%	1309D002	1
Fagron	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13009401	3
Fagron	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12351401	1
Fagron	Iod-Lösung, ethanolhaltige	11309402	1
Fagron	Johanniskrautöl	12L17-N15	1
Fagron	Methylrosanilinumchloridlösu...	12D19-N01	1
Fagron	Rizinusöl, hydriertes	10L02-N03	1
Fagron	Rizinusöl, hydriertes	12H29-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Rosenwasser (konserviert)	13B01-N01	1
Fagron	Rosenwasser (konserviert)	12H20-N09	2
Fagron	Rosenwasser (konserviert)	12H-20-N09	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	12H28-N05	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	4513E1799	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	11F21-N01	3
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	12F19-N08	4
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	12E08-N08	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	20230712-6	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	11/05-N12	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	11-05-N12	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	13I26-N02	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	18061301	1
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	12L05-N02	4
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	2011.07.0288	2
Fagron	Steinkohlenteer-Lösung	13H06-N02	7
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	13C25-N01	1
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	1308D00213/11-N04	1
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	13/11-N04	1
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	13C28-N01	3
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	1108D001	1
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	13I11-N04	2
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	1204D004	1
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	19061306	1
Fagron	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	12C08-N14	4
Fagron	Triamcinolonacetonid-Konzent...	214Q	1
Fagron	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	13C19-N12	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13D05-M04	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13G09-M03	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	12I06-M05	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13A02-M10	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13A02-M13	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13G12-M09	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13G12-M06	1
Fagron	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13G09-M07	1
Fagron	Wermuttinktur (70%) 1:5	13187402	1
Fagron	Zinkoxidöl SR 90	n. Anbruch3Monate	1
Fagron	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	10H19-T01-000747	1
Fagron	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	4213Q-01815	1
Fagron	Zinkpaste DAB	9k06-t02	1
Fagron	Zinkpaste DAB	12I06-T01	1
Fagron	Zinkpaste, weiche DAB	12J26-T03	6
Fagron	Zinkpaste, weiche DAB	12271502	4
Fagron	Zinkpaste, weiche DAB	13H13-T05-006158	1
Fagron	Zinkpaste, weiche DAB	12/26-T03	1
Fagron	Zinkpaste, weiche DAB	4113A-02055	1
Fiebig	Steinkohlenteer-Lösung	9345501	3
Fiebig	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61007B	7
Fiebig	Zinkpaste DAB	268489	1
Fiebig 23.10.12 ek:6,00EUR	Theriak	12067202	1
Fiebig ek:5.69EUR 10.08.12	Hamamelisrindenwasser	11238911	2
Finze	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12065501	1
fischar	Diethylether	5972083	1
Fischar	Diethylether	5971081	1
Fischar	Diethylether	5974059	1
Fischar	Diethylether	5974053	1
Fischar	Diethylether	5973013	1
Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6311092	2
Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312073	2
Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312077	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312081	2
Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312061	1
Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312082	1
fischar Phönix	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313061	2
Fischar/ Now	Diethylether	597301C	1
Fischar/ Now	Diethylether	597306C	1
Fischar/AHD	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313062	1
Fischar/Anzag	Diethylether	5973063	1
Fischar/Anzag	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313064	1
Fischar/Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313102	1
Fischar/GEHE/16.04.2013	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312114	2
Fischar/GUMO /02.08.2013	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313027	4
Fischar/Noweda	Diethylether	5973019	1
Fischar/Phönix	Diethylether	5973064	1
Fischar/Sanacorp	Diethylether	5972042	1
Fischar/Sanacorp	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312111	1
Fischbar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	4101202	1
Fischer	Diethylether	5973066	2
Fischer	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313025	1
Gehe	Austrocknende Paste SR	4B080313	1
Gehe	Austrocknende Paste SR	10B030712	1
Gehe	Baldriantinktur (70%) 1:5	12196204	4
Gehe	Bitterorangenschalentinktur ...	11187211	1
Gehe	Diethylether	5972082	3
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	5513E-03387	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	114M-07001	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	5B020513	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	8B290813	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	5112Q-07001	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	2512Q-07001	2
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1013Q-07001	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	1213E-07001	2
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	4813E-07001	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	3613E-07001	1
Gehe	Hydrophile Metronidazol-Crem...	2813M-07001	1
Gehe	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S031103.1	1
Gehe	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S091107.1	2
Gehe	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S021201.1	5
Gehe	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S101209.1	7
Gehe	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	22b070912	1
Gehe	Hydroxyethylcelluloseschleim...	5B090312	4
Gehe	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	13D004A	1
Gehe	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	13D004B	1
Gehe	Metronidazol-Verreibung 10% ...	4B170413	1
Gehe	Metronidazol-Verreibung 10% ...	8B170712	1
Gehe	Rizinusöl, hydriertes	272591	2
Gehe	Steinkohlenteer-Lösung	701972-0001	2
Gehe	Steinkohlenteer-Lösung	12A20-N04	1
Gehe	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	11178101	3
Gehe	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1110018-01	2
Gehe	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1305003-01	1
Gehe	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	11178103	2
Gehe	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	1211032-01	4
Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6314021	1
Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312074	3
Gehe	Zinkoxidöl DAC	275085	1
Gehe	Zinkoxidöl DAC	275086	1
Gehe	Zinkoxidöl DAC	279563	3
Gehe	Zinkoxidöl DAC	282085	1
Gehe	Zinkoxidöl DAC	289826	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Zinkoxidpaste SR90	268240	1
Gehe	Zinkoxidpaste SR90	270919	1
Gehe	Zinkoxidpaste SR90	266451	1
Gehe	Zinkoxidpaste SR90	276199	2
Gehe	Zinkoxidpaste SR90	279386	1
Gehe	Zinkoxidpaste SR90	264198	1
Gehe	Zinkoxidpaste, weiche SR90	36B231012	1
Gehe	Zinkoxidpaste, weiche SR90	23B160713	1
Gehe	Zinkoxidpaste, weiche SR90	30071502	1
Gehe	Zinkoxidpaste, weiche SR90	260912	1
Gehe	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12065301	4
Gehe	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12211402	5
Gehe	Zinkpaste DAB	276144	2
Gehe	Zinkpaste DAB	271138	2
Gehe	Zinkpaste, weiche DAB	12A250412	1
Gehe	Zinkpaste, weiche DAB	130112	1
Gehe	Zinkpaste, weiche DAB	12207901	6
Gehe	Zinkpaste, weiche DAB	1B110112	1
Gehe	Zinkpaste, weiche DAB	270462	1
GEHE	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	H216091/1	1
GEHE	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	zu erfassen	14
Gehe 06.08.2013	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312065	1
Gehe 06.09.13	Rosmarinblättertinktur (70%)...	11323611	1
gehe 11.06.2013	Zinkpaste DAB	276141	2
gehe 11.06.2013	Zinkpaste, weiche DAB	12D10-T03	1
Gehe 12.04.2013	Kalkwasser	12177901	1
Gehe 16.04.2013	Kokosfett, gehärtet	13010803	1
Gehe 16.05.2013	Beinwellwurzeltinktur, Pyrro...	12054016	2
Gehe 26.09.13	Wermuttinktur (70%) 1:5	12237913	1
Gehe/Fischar	Diethylether	597301	2
Gehe/Fischar/11.12.2012	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312105	7
GEHE/Fischar/12.06.2012	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312012	3
Gehe/Fischar11.07.2012	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312051	9
GEHE/Hedinger/04.01.2013	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61009B	17
Gehrlicher	Stiefmütterchen Urtinktur	RU1775	1
Gehrlicher/Gehrlicher	Bibernellwurzel Urtinktur	U3600	1
Großhandel	Arnikatinktur (70%) 1:10	1211003-01	3
Großhandel	Arnikatinktur (70%) 1:10	1204046-01	4
Großhandel	Kamillenblütentinktur (70%) ...	11269920	3
Großhandel	Salbeitinktur (70%) 1:10	11220912	1
Großhandel	Salbeitinktur (70%) 1:10	12196612	4
Großhandel	Steinkohlenteer-Lösung	111031-01	1
Großhandel	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	13057007	3
Großhandel	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12309601	5
Großhandel	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	13087501	10
Großhandel	Zinkpaste DAB	13043502	4
Großhandel	Zinkpaste DAB	12147903	1
H.Lamotte/Noweda	Rizinusöl, hydriertes	123384	1
Hanosan	Strophanthus-Samen Urtinktur...	316899	1
Hanosan	Strophanthus-Samen Urtinktur...	348059	1
Hedinger	Diethylether	52152	2
Hedinger	Diethylether	30011406	1
Hedinger	Diethylether	52155	2
Hedinger	Diethylether	14070804	1
Hedinger	Hamamelisrindenwasser	20153B	2
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	301205	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	301207	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	301208	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	301210	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	301211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	301212	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61012B	3
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	8111302	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61010b	2
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61011b	2
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61011B	19
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	610108	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61005B	3
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61006B	2
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	210913H202	1
Hedinger	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61008b	1
Hedinger / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	(061b)061b	2
Hedinger / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	64044B	1
Hedinger / Sanacorp	Natriumhypochlorit-Lösung 3%	46386	1
Hedinger/ Gehe	Natriumhypochlorit-Lösung 3%	46375	1
Hedinger/ Phönix	Natriumhypochlorit-Lösung 3%	46392	1
Hedinger/AHD	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	61010B	1
Hedinger/AHD	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61010B	19
hedinger/anzag	Diethylether	52153	9
Hedinger/Anzag 21.07.2012	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	61008B	19
Hedinger/Gehe	Diethylether	52156	5
Hedinger/Gehe	Diethylether	52157	3
Hedinger/Sanacorp	Diethylether	12114902	1
Henry Lamotte GmbH/Hold. ...	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5289300	3
Henry Lamotte Oils, Anzag	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5375600	10
Henry Lamotte/ 24.04.13...	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	1221401	1
HenryLamotte/Sanacorp	Johanniskrautöl	5308402-3457312120	1
Herbeta Arzneimittel	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	15061202	1
Herstellung	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313072	1
Holdermann/Lamotte	Rizinusöl, hydriertes	5280301	2
Hustadt Apotheke	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	12128101	1
Hustadt Apotheke	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	12255401	6
ichthyol	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	5112M-03390	1
ichthyol	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	1713M-03390	1
Ichthyol	Betamethason-V 1,22% Cordes®...	110001	1
Ichthyol	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	11D003	7
Ichthyol	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	12d012	1
Ichthyol	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	10D024	1
Ichthyol	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	130004	2
Ichthyol Gesellschaft C...	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	11D034	6
Ichthyol/Gehe	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	13D004	16
Ichthyol/Jenne	Betamethason-V 1,22% Cordes®...	12D015	2
Ichthyol/Jenne	Betamethason-V 1,22% Cordes®...	12D015	10
Ichthyol/Noweda	Betamethason-V 1,22% Cordes®...	120015	1
Ichthyol-Gesellschaft C...	Betamethason-V 1,22% Cordes®...	11D001	3
Ichthyol-Gesellschaft, ...	Gentamicin 1% Cordes® RK	9D002	1
Ichtyol	Clobetasol 0,5% Cordes® RK	12D012	7
Infectopham/Gehe	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S021201.	1
infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S041302.1	1
infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	s101209.1	1
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S031101.1	1
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S091203.1	4
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	20160712-1	1
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S091109.1	2
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S101208.1	10
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S0212041	1
Infectopharm	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S041301.1	6
InfectoPharm	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S091103.1	3
InfectoPharm / 04.09.12...	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S091104.1	1
InfectoPharm / Gehe	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S0413041	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm, Noweda	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S0231204.1	1
Infectopharm, Noweda	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S021204.1	3
Infectopharm, Noweda	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S021203.1	4
Infectopharm/AHD	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S1012209.1	1
Infectopharm/Anzag	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S101207.1	7
infectopharm/Noweda	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S041301.1	2
infectopharm/Noweda	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	S041303.1	1
Infectopharm/Noweda	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S0413011	1
InfectoPharm/Phoenix	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S021201.1	3
InfectoPharm/Phönix	Hydrophobe Triclosan Creme 2...	1101410005	1
Kehr	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	12065202	2
Kehr	Zinksalbe DAB	274127	2
Kehr	Zinksalbe DAB	272144	1
Krieger	Steinkohlenteer-Lösung	11319212	3
labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7571	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9757	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7798	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7991	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7799	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7926	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9266	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9020	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9848	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9758	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9957	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7408	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	7143	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8698	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	9634	1
Labor	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8762	1
lamotte	Rizinusöl, hydriertes	5188401	2
Lamotte	Johanniskrautöl	5346702	10
Lamotte	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5163600	2
Lamotte	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5099300	1
Lamotte	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	60460	1
Lamotte	Zinkpaste, weiche DAB	5216300	1
Lamotte / Gehe	Rizinusöl, hydriertes	5138701	3
Lamotte / Gehe	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5321300	10
Lamotte / Gehe	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5517400	10
Lamotte / Sanacorp	Johanniskrautöl	517601	1
Lamotte Sanacorp	Johanniskrautöl	5308402	3
Lamotte/ Finze	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5563300	2
Lamotte/Kehr	Zinkpaste, weiche DAB	5374900	1
lamotte/Noweda	Zinkpaste, weiche DAB	5447900	4
Leyhs/Noweda	Methylrosanilinumchloridlösu...	124141	1
Maros	Angelikawurzeltinktur (65%) ...	1028713	2
Maros	Bittere Schleifenblumen Fris...	5408	1
Maros	Johanniskrautöl	97583x	1
Maros	Johanniskrautöl	9758	1
Maros	Kamillenfluidextrakt	6990	3
Maros	Mariendistel Früchte Urtinktu...	U3762	1
Maros	Melissenblätterfluidextrakt ...	6399	2
Maros	Pfefferminzblätter Urtinktur	RU2432	1
Maros	Pfefferminztinktur (70%) 1:5	RU2432	1
Maros	Thymianfluidextrakt	1156	1
Maros/direkt/07.05.13	Strophanthus-Samen Urtinktur...	4029013	1
Maros/direkt/15.01.14	Strophanthus-Samen Urtinktur...	1031014	3
Maros/direkt/21.10.13	Strophanthus-Samen Urtinktur...	10030413	2
Maros/direkt/28.02.14	Strophanthus-Samen Urtinktur...	2031214	4
Maros/Maros	Cistrosentinktur 1:5	11027812	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Maros/Maros	Strophanthus-Samen Urtinktur...	6029813	2
müller	Propolistinktur 1,25:10	131206	1
Nachprüfung	Chinesisches Zimtöl	zu erfassen	1
Nachprüfung	Enziantinktur (70%) 1:5	411E02442	1
Nachprüfung	Standardisierter Cayennepfeff...	2413M-03232	1
noweda	Hamamelisrindenwasser	12100302	1
Noweda	Arnikatinktur (70%) 1:10	1106037-01	1
Noweda	Betamethason-V 1,22% Cordes®...	11D035	9
Noweda	Diethylether	5971381	1
Noweda	Gentamicin 1% Cordes® RK	12D010	5
Noweda	Gentamicin 1% Cordes® RK	10D026	4
Noweda	Hamamelisrindenwasser	11062805	1
Noweda	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	12D011	6
Noweda	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	11D006	1
Noweda	Myrrhentinktur (90%) 1:5	1219104	1
Noweda	Orangenblütenöl, künstliches	10267805	1
Noweda	Ratanhiatinktur (70%) 1:5	12255406	1
Noweda	Rizinusöl, hydriertes	12114603	4
Noweda	Rizinusöl, hydriertes	268877	2
Noweda	Steinkohlenteer-Lösung	11319204	10
Noweda	Thymianfluidextrakt	10198605	1
Noweda	Tretinoin-Lösung 3,33 mg/ml	12G05-N15	4
Noweda	Triamcinolonacetamid-Konzent...	11359001	1
Noweda	Triamcinolonacetamid-Konzent...	12080701	1
Noweda	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	13F26-N08	3
Noweda	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	13C19-N12	1
Noweda	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	1211701	1
Noweda	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	11329903	3
Noweda	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	11329801	1
Noweda	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	11281401	2
Noweda	Zinkpaste DAB	276606	1
Noweda	Zinkpaste DAB	12206501	9
Noweda	Zinkpaste, weiche DAB	11338501	3
Noweda	Zinkpaste, weiche DAB	1138601	1
Noweda	Zinksalbe DAB	11271001	3
Noweda/Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313075	2
Noweda/Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313052	1
Noweda/Fischar	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313024	1
Noweda/Lamotte	Zinkoxidschüttelmixtur DAC	5447800	8
NW	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13190501	3
Otto Fischar / Noweda	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6314011	1
Otto Fischar GmbH	Diethylether	5972088	1
Otto Fischar GmbH	Diethylether	5972089	1
Otto Fischar GmbH	Diethylether	597301B	1
Otto Fischar GmbH	Diethylether	5972048	1
Otto Fischar GmbH	Diethylether	597208	1
Otto Fischar GmbH	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6312021	3
Otto Fischar GmbH & Co...	Milchsäure 80% L(+)	20020271	1
Otto Fischar GmbH & Co.KG	Diethylether	597204C	1
Otto Fischar GmbH & Co.KG	Diethylether	5972049	1
Otto Fischar GmbH & Co.KG	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313055	3
Otto Fischar/ Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 30%	6313093	1
Otto Fischar/GEHE	Diethylether	597301B/311152/2	1
Otto Fischar/Sanacorp	Diethylether	597301A	1
Park Apotheke	Kamillenblütentinktur (70%) ...	nachprüfung	1
pharmachem	Zinkoxidöl DAC	90512	1
pharmachem	Zinkoxidpaste, weiche SR90	211112	1
Pharmachem	Oxytetracyclin-Salbe SR	230113	1
Pharmachem	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	110112	1
Pharmachem	Zinkoxidöl SR 90	150413	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmachem	Zinkoxidöl SR 90	260412	1
Pharmachem	Zinkoxidöl SR 90	30712	1
Pharmachem	Zinkoxidöl SR 90	20712	1
Pharmachem	Zinkoxidöl SR 90	160413	1
Pharmachem	Zinkoxidpaste, weiche SR90	70512	1
Pharmachem	Oxytetracyclin-Salbe SR	140212	2
PharmaChem/Noweda	Zinkoxidöl DAC	80512	1
Pharmachem/Phönix	Zinkoxidöl SR 90	160810	1
Pharmachern/AHD	Zinkoxidöl SR 90	160122	1
Phoenix	Rizinusöl, hydriertes	12071107	1
Phoenix	Zinkpaste, weiche DAB	281120	1
Phoenix 19.12.12	Vitamin A-palmitat (ca. 1 Mi...	12J16-N03	1
Phoenix am 19.09.2012	Kokosfett, gehärtet	11379505	1
Phoenix, 17.09.2012	Johanniskrautöl	12076905	1
Phönix	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	13286702	1
Phönix	Johanniskrautöl	12293904	4
Phönix	Kamillenfluidextrakt	12360301	1
Phönix	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	13142803	10
Phönix	Ringelblumentinktur (70%) 1:5	13142811	9
Phönix	Salbeiblätterfluidextrakt (5...	11372206	4
Phönix	Steinkohlenteer-Lösung	12105-n02	1
Phönix	Steinkohlenteer-Lösung	11B14-N04	1
Phönix	Theriak	12067210	1
Phönix	Thymianfluidextrakt	12197005	3
Phönix	Thymiantinktur (70%) 1:5	10379114	1
Phönix	Zinkoxidöl DAC	1C010212	1
Phönix	Zinkoxidöl DAC	286040	1
Phönix	Zinkpaste, weiche DAB	13316501	3
Phönix 11.11.2014	Lebensmittelfarbstoff grün (...)	13020106	1
Phönix, 16.10.2012	Steinkohlenteer-Lösung	12E08-N01	5
phönix, 21.11.2012	Rosenwasser (konserviert)	12C27-N05	2
phönix, 23.11.2012	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	24B070912	2
Phönix, 30.10.2012	Baldriantinktur (70%) 1:5	12113005	1
Phönix/ henry lamotte	Johanniskrautöl	5346701	3
Phönix/ henry lamotte	Johanniskrautöl	5171601	7
Phönix/ henry lamotte	Zinkpaste, weiche DAB	5316600	5
Phönix/Eurho	Rizinusöl, hydriertes	1212008-02	1
Phönix/Fischar	Diethylether	5973014	1
PKH / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	12D26-M05	1
PKH / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	13A02-M09	3
PKH / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	12I06-M07	2
PKH / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	12I04-M09	1
PKH / Gehe	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	12D27-M09	1
PKH GbmH	Betamethasonvalerat-Verreibu...	3B280213	2
PKH GbmH	Clobetasolpropionat-Verreibu...	2A280213	1
PKH GmbH	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	487A161012	1
PKH GmbH	Zinkoxid-Creme 25% SR (NRF 1...	2B080113	1
PKH GmbH/Anzag	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	485A121012	1
PKH Halle	Austrocknende Paste SR	17B211112	1
PKH Halle / Phoenix	Austrocknende Paste SR	5B110413	1
PKH Halle/ Alliance H.	Hydroxyethylcelluloseschleim...	18B090813	1
Post-Apotheke	Lebensmittelfarbstoff grün (...)	13020101	1
primavera	Johanniskrautöl	12106131	1
Primavera	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	8601131	1
Primavera	Johanniskrautöl	25508131	1
Resena/Anzag	Carotinöl (ca. 4 Mio I.E.)	1204-3534	1
Retest	Steinkohlenteer-Lösung	11D01-N04	1
Sanacorp	Benzalkoniumchlorid	10190002	1
Sanacorp	Erdnussöl, hydriertes	12298205	1
Sanacorp	Johanniskrautöl	13252505	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Melissenblättertinktur (70%)...	12206205	1
Sanacorp	Myrrhentinktur (90%) 1:5	13273303	3
Sanacorp	Salbeitinktur (70%) 1:10	12196609	3
Sanacorp	Zinkpaste, weiche DAB	274979	1
Sanacorp, 1303.12 EK: 2...	Hydrophobe Triclosan Creme 1...	S091102.1	1
Sanacorp/ apomix	Zinkoxidöl DAC	26B190911	1
Sanacorp/ PKH Halle	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	10B200412	1
Sanacorp/ PKH Halle	Hydroxyethylcellulosegel, ko...	8B050412	1
Sanacorp/Ichthyol	Methoxsalen 0,006% Cordes® RK	13D013	1
Sigmar Aldrich	Dichloressigsäure 10%	STBC3539V	1
Sino Phyto	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	8517	1
Spinnrad/Phoenix	Hamamelisrindenwasser	413310062	1
stumpf	Wasserstoffperoxid-Lösung 3%	280A060712	1
Taoasis	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	130237-111659	1
Taoasis	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	110137-96542	1
Taoasis	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	120247-107323	1
Taoasis	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	130501-112371	1
Taoasis	Aloe-Vera-Öl (mit Antioxidans)	120247-106498	1
Taoasis	Arnikaöl, fettes	7360-111366	1
Taoasis	Arnikaöl, fettes	7525-113064	1
Taoasis	Johanniskrautöl	123212-111876	1
Taoasis	Johanniskrautöl	12312-109683	1
Taoasis	Johanniskrautöl	123212-110835	1
Taoasis	Johanniskrautöl	145646-103095	1
Taoasis	Ringelblumenöl, fettes	119426-108734	1
Taoasis	Ringelblumenöl, fettes	119943-110316	1
Taoasis GmbH	Johanniskrautöl	150822-107470	1
Teofarma	Arnikatinktur (70%) 1:10	144301	1
VWR	Diethylether	14B110030	1
Wasserfuhr	Zinkpaste DAB	12169401	1

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

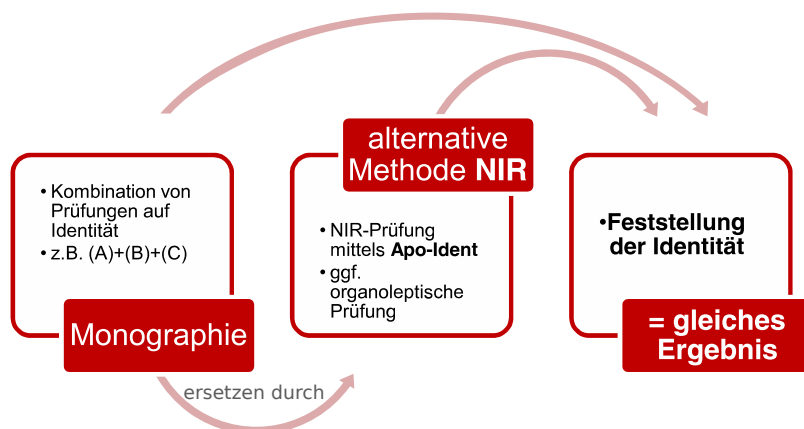


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2014 einschließlich 1. bis 4. Nachtrag*. 8. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6508-8)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (-)-NICOTIN, *siehe* [Nicotin](#)
Ätherweingeist, *siehe* [Etherweingeist](#)
1,3-Butandiol, [751](#)
1,3-Butandiolium, *siehe* [1,3-Butandiol](#)
1,3-Butylenglykol, *siehe* [1,3-Butandiol](#)
2-Ethylhexylislauromyristas, *siehe* [2-Ethylhexyllaurat](#)
2-Ethylhexyllaurat, [755](#)
2-Propanol 100%, *siehe* [Isopropylalkohol 100%](#)
2-Propanol 70%, *siehe* [Isopropylalkohol 70%](#)
- Aceton, [21](#)
Acetonum, *siehe* [Aceton](#)
Acidum aceticum 30 %, *siehe* [Essigsäure 30%](#)
Acidum aceticum dilut. 30%, *siehe* [Essigsäure 30%](#)
Acidum aceticum glaciale, *siehe* [Essigsäure 99%](#)
Acidum formicicum 85 %, *siehe* [Ameisensäure 85%](#)
Acidum formicicum crudum 85%, *siehe* [Ameisensäure 85%](#)
Acidum glycolicum 70%, *siehe* [Glycolsäure 70%](#)
Acidum L (+)-lacticum 20%, *siehe* [Rechtsdrehende Milchsäure 20%](#)
Acidum lacticum, *siehe* [Milchsäure](#)
Acidum salicylicum cum vaselino alba 50 %, *siehe* [Salicylsäureverreibungen 50 % \(Vaselin\)](#)
Adeps lanae, *siehe* [Wollwachs](#)
Adeps lanae anhydricus, *siehe* [Wollwachs](#)
Adeps solidus 378, *siehe* [Hartfett 378](#)
Adeps solidus 649, *siehe* [Hartfett 649](#)
Aether aceticus, *siehe* [Ethylacetat](#)
Aether Petrolei, *siehe* [Benzin](#)
Alcohol isopropylicus 100%, *siehe* [Isopropylalkohol 100%](#)
Alcohol isopropylicus 70%, *siehe* [Isopropylalkohol 70%](#)
Alkohol benzylicus, *siehe* [Benzylalkohol](#)
all-rac-alpha-Tocopherolacetat, [27](#)
alpha-Tocopherolacetat, *siehe* [all-rac-alpha-Tocopherolacetat](#)
alpha-Tocopherolum, *siehe* [D-alpha-Tocopherol](#)
Althae sirupus (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)
Aluminiumacetat-tartrat-Lösung, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
Ameisensäure 85%, [31](#)
Amphiphile Creme, *siehe* [Basiscreme DAC](#)
Amygdalae oleum raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
[Angelica archangelica oleum](#), *siehe* [Angelikawurzelöl](#)
Angelikawurzelöl, [35](#)
Anionische Hydrophile Creme DAB, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
Anionische Hydrophile Creme o. Konservierungsstoffe, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
Anionische Hydrophile Creme SR (NRF S.27), *siehe* [Hydrophile Salben](#)
Anisöl, *siehe* [Anisöl / Sternanisöl](#)
Anisöl / Sternanisöl, [39](#)
Ansatzwein Goldmuskateller 6/18, *siehe* [Weine](#)
Aprikosen-Aroma, [43](#)
Aprikosenkernöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
Aqua, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
Arachidis oleum raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
Augensalbe, emulgierende DAC, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
Augenvaseline, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
Avocado oleum raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
Avocadoöl, raffiniertes, *siehe* [Triglyceride](#)
Azulen 25%, *siehe* [Guaj-Azulen 25%](#), [wasserlöslich](#)
- Balsamum peruvianum verum, *siehe* [Perubalsam, echt](#)
Bananen-Aroma, [47](#)
Basilici oleum, *siehe* [Basilikumöl](#)
Basilikumöl, [51](#)
Basis Cordes® RK, [55](#)
Basiscreme DAC, [59](#)
Basiscreme, hydrophobe DAC, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
Basisemulsion, hydrophile, *siehe* [Hydrophile Basisemulsion \(NRF S.25\)](#)
Basisgel, hydrophobes DAC, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
Benzalkonii chloridi solutio 50%, *siehe* [Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%](#)
Benzalkoniumchlorid-Lösung, *siehe* [Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%](#)
Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%, [75](#)
Benzin, [79](#)
Benzinum (petrolei), *siehe* [Benzin](#)
Benzylalkohol, [85](#)
Benzylbenzoat, [89](#)
Benzylis nicotinas, *siehe* [Benzylnicotinat](#)
Benzylum benzoicum, *siehe* [Benzylbenzoat](#)
Benzylum nicotinicum, *siehe* [Benzylnicotinat](#)
Benzylnicotinat, [93](#)
Bergamottöl, [97](#)
Bienenhonig, *siehe* [Honige](#)

Bitterfenchelöl, *siehe* [Fenchelöl, bitter](#)
Borretschöl raffiniert, stabilisiert, *siehe*
[Triglyceride](#)

Brustelixir, *siehe* [Weine](#)

Butylenglycolum, *siehe* [1,3-Butandiol](#)

Cajeput, [101](#)

Campheröl 10%, [105](#)

Campheröl 20%, [109](#)

Campherspiritus, [113](#)

Canangöl, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)

Carthami oleum raffinatum, *siehe*
[Triglyceride](#)

Carvi aetheroleum, *siehe* [Kümmelöl](#)

Caryophylli floris aetheroleum, *siehe* [Nelkenöl](#)

Cera liquida, *siehe* [2-Ethylhexyllaurat](#)

Cetiol®, *siehe* [Triglyceride](#)

Cetiol® HE, *siehe* [Polyol-Fettsäure-Ester](#)

Cetiol® V, *siehe* [Triglyceride](#)

Chlorhexidindigluconat-Lösung 20%, *siehe*

[Wasser und wässrige Lösungen](#)

Chlorhexidini digluconatis solutio 20%, *siehe*

[Wasser und wässrige Lösungen](#)

Citronellöl, [117](#)

Citronenöl, *siehe* [Citrusöle](#)

Citrusöle, [121](#)

Clotrimazol 10% Cordes® RK, [127](#)

Cold Cream, *siehe* [Kühlcreme](#) / [Kühlcreme](#)
[mit Rosenöl](#)

Collodium 4%, [131](#)

Condurangowein, *siehe* [Weine](#)

Contramarum-Aroma, [135](#)

Cordes lotio, *siehe* [Cordes'sche](#)
[Schüttelmixtur](#)

Cordes Salbe, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)

Cordes'sche Schüttelmixtur, [139](#)

Cremophor® EL, *siehe* [Polysorbat 80](#) /
[Macroglycerolricinoleat](#)

Cremophor® RH 40, pastös, *siehe*
[Lauromacrogole](#)

Cremor anionicus hydrophilicus SR, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Cremor basalis, *siehe* [Basiscreme DAC](#)

Cremor basalis hydrophobicus, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

Cremor nonionicus hydrophilicus SR, *siehe*
[Hydrophile Salben](#)

D-alpha-Tocopherol, [143](#)

Decylis oleas, *siehe* [Triglyceride](#)

Decylium oleinicum, *siehe* [Triglyceride](#)

Decyloleat, *siehe* [Triglyceride](#)

Dexpanthenol, [147](#)

Dexpanthenol-Konzentrat 50%, [153](#)

Dexpanthenolum, *siehe* [Dexpanthenol](#)

Dexpanthenolum 50%, *siehe*

[Dexpanthenol-Konzentrat 50%](#)

Dimethylsulfoxid, [157](#)

Dimethylsulfoxidum, *siehe* [Dimethylsulfoxid](#)

Dimeticon 100, *siehe* [Dimeticon 100](#) / [350](#)

Dimeticon 100 / 350, [161](#)

Dimeticon 350, *siehe* [Dimeticon 100](#) / [350](#)

Dimeticonum 100, *siehe* [Dimeticon 100](#) / [350](#)

Dimeticonum 350, *siehe* [Dimeticon 100](#) / [350](#)

DMSO, *siehe* [Dimethylsulfoxid](#)

Echtes Geraniumöl, *siehe* [Geraniumöl](#), echtes

Eibischsirup (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)

Eisessig, *siehe* [Essigsäure 99%](#)

Elixir e Succo Liquiritiae, *siehe* [Weine](#)

Emulgierende Augensalbe DAC, *siehe*

[Vaseline-Gruppe](#)

Emulgierendes hydrophobes Basisgel DAC,

siehe [Vaseline-Gruppe](#)

Emulsio basalis hydrophilica, *siehe*

[Hydrophile Basisemulsion \(NRF](#)
[S.25\)](#)

Erdbeer-Aroma, [165](#)

Erdnussöl, raffiniertes, *siehe* [Triglyceride](#)

Essig-weinsäure Tonerdelösung, *siehe* [Wasser](#)
[und wässrige Lösungen](#)

Essigsäure 30%, [169](#)

Essigsäure 99%, [173](#)

Ethanol 90% rein/vergällt, [177](#)

Ethanol 96% rein/vergällt, [183](#)

Ethanolum 90% rein/vergällt, *siehe* [Ethanol](#)
[90% rein/vergällt](#)

Ethanolum 96% rein/vergällt, *siehe* [Ethanol](#)
[96% rein/vergällt](#)

Etherweingeist, [189](#)

Ethylacetat, [193](#)

Ethylis acetat, *siehe* [Ethylacetat](#)

Eucalypti aetheroleum, *siehe* [Eucalyptusöl](#)

Eucalyptusöl, [197](#)

Eucerin cum aqua, *siehe*

[Wollwachsalkoholcreme DAB/SR](#)

Eucerinum® anhydricum, *siehe*

[Vaseline-Gruppe](#)

Eugenol, [203](#)

Eugenolum, *siehe* [Eugenol](#)

Eutanol® G, *siehe* [Octyldodecanol](#)

Färberdistelöl, raffiniert Typ I, *siehe*
[Triglyceride](#)

Fenchelöl, bitter, [211](#)

Fenchelhonig (konserviert), [207](#)

Fettige Salicylsäure-Verreibung 50%

(Vaselin), *siehe*

[Salicylsäureverreibungen 50 %](#)

(Vaselin)

Fettsalbe wasserfreie, abwaschbare, *siehe*

[Vaseline-Gruppe](#)

Fichtennadelöl, [215](#)

Flüssiges Sojalecithin, *siehe* [Triglyceride](#)

Gel Cordes®, [219](#)

- Gelatum basalis hydrophobicum, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Gelatum basalis hydrophobicum emulsificans, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Gelgrundlage Audor®, *siehe* [Weine](#)
- Geraniumöl, echtes, [223](#)
- Gereinigtes Petroleum, *siehe* [Petroleum, gereinigtes](#)
- Gewürznelkenöl, *siehe* [Nelkenöl](#)
- Glucose-Sirup GÄ 40%, [227](#)
- Glucosum liquidum, *siehe* [Glucose-Sirup GÄ 40%](#)
- Glycerin 85%, *siehe* [Glycerol 85%](#)
- Glycerinsalbe (konserviert), [231](#)
- Glycerinum 85%, *siehe* [Glycerol 85%](#)
- Glycerinum anhydricum >99%, *siehe* [Glycerol >99%](#)
- Glycerol 85%, [239](#)
- Glycerol >99%, [235](#)
- Glyceroli unguentum (konserviert), *siehe* [Glycerinsalbe \(konserviert\)](#)
- Glycerolsalbe (konserviert), *siehe* [Glycerinsalbe \(konserviert\)](#)
- Glycerolum 85%, *siehe* [Glycerol 85%](#)
- Glycolsäure 70%, [247](#)
- Grapefruitöl, naturidentisch, *siehe* [Citrusöle](#)
- Guaj-Azulen 25%, wasserlöslich, [251](#)
- Hartfett 378, [255](#)
- Hartfett 649, [259](#)
- Hautpflegesalbe W/L SR, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Hautpflegesalbe W/L SR (ohne Konservierung), *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Himbeer-Aroma, [263](#)
- Himbeersirup (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)
- Hoffmannstropfen, *siehe* [Etherweingeist](#)
- Holzöle, [267](#)
- Holztee, [271](#)
- Honig, *siehe* [Honige](#)
- Honige, [275](#)
- Hydrophile Basisemulsion (NRF S.25), [279](#)
- Hydrophile Creme, nichtionisch DAB, [285](#)
- Hydrophile Creme, nichtionisch o. Konservierungsstoffe SR, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Hydrophile Creme, nichtionisch SR (NRF S.26), *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Hydrophile Hautemulsionsgrundlage (NRF S.25), *siehe* [Hydrophile Basisemulsion \(NRF S.25\)](#)
- Hydrophile Salbe DAB, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Hydrophile Salbe, wasserhaltige DAB, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Hydrophile Salben, [291](#)
- Hydrophobe Basiscreme DAC, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Hydrophobes Basisgel DAC, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Hydrophobes Basisgel, emulgierend DAC, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Hydroxyaethylum salicylicum, *siehe* [Hydroxyethylsalicylat](#)
- Hydroxyethylis salicylas, *siehe* [Hydroxyethylsalicylat](#)
- Hydroxyethylsalicylat, [315](#)
- Iecoris aselli oleum A, *siehe* [Triglyceride](#)
- int-rac-alpha-Tocopherylis acetatas, *siehe* [all-rac-alpha-Tocopherolacetat](#)
- Ipecacuanha-Sirup (NRF 19.1), *siehe* [Sirupe](#)
- Isopropylalkohol 100%, [319](#)
- Isopropylalkohol 70%, [329](#)
- Isopropylis myristas, *siehe* [Isopropylmyristat](#)
- Isopropylis palmitas, *siehe* [Isopropylpalmitat](#)
- Isopropylmyristat, [337](#)
- Isopropylpalmitat, [341](#)
- Jojobaöl, kaltgepresst, *siehe* [Triglyceride](#)
- Jojobaöl, nativ, *siehe* [Triglyceride](#)
- Juniperi aetheroleum, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)
- Juniperi ligni etheroleum, *siehe* [Holzöle](#)
- Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl, [369](#)
- Kühlcreme DAB, *siehe* [Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl](#)
- Kühlcreme DAB 6 (stabilisiert, enthält Rosenöl), *siehe* [Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl](#)
- Kühlsalbe DAB, *siehe* [Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl](#)
- Kühlsalbe DAB 6 (stabilisiert, enthält Rosenöl), *siehe* [Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl](#)
- Kümmelöl, [381](#)
- Künstliches Zimtöl, [385](#)
- Kürbiskernöl, gepresst, *siehe* [Triglyceride](#)
- Kaliseife, [345](#)
- Kalmusöl, [349](#)
- Kamillenöl, reich an (-)-alpha-Bisabolol, [353](#)
- Kampferöl (stabilisiert) 10%, *siehe* [Campheröl 10%](#)
- Karion F®, *siehe* [Sirupe](#)
- Kiefernnadelöl, [357](#)
- Kirschsirup (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)
- Kollicream® DO (stabilisiert), *siehe* [Triglyceride](#)
- Kollodium 4%, *siehe* [Collodium 4%](#)
- Kondurangowein, *siehe* [Weine](#)
- Konzentrierte Essigsäure, *siehe* [Essigsäure 99%](#)
- Korianderöl, [361](#)
- Krauseminzöl, [365](#)

- Lanae alcoholum unguentum, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Lanae alcoholum unguentum aquosum
DAB/SR, *siehe* [Wollwachsalkoholcreme DAB/SR](#)
- Lanette®-Salbe (konserviert), [389](#)
- Lanolin, [393](#)
- Lanolinum, *siehe* [Lanolin](#)
- Latschenkiefernöl, [399](#)
- Laureth 4®, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Lauromacrogol 400, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Lauromacrogole, [403](#)
- Lavandulae aetheroleum, *siehe* [Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl](#)
- Lavendelöl, *siehe* [Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl](#)
- Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl, [411](#)
- Lebertran (Typ A), *siehe* [Triglyceride](#)
- Lecithinum e Sojae, liquidus, *siehe* [Triglyceride](#)
- Leinöl, natives, *siehe* [Triglyceride](#)
- Likörwein, *siehe* [Weine](#)
- Limonis aetheroleum, *siehe* [Citrusöle](#)
- Lini oleum virginale, *siehe* [Triglyceride](#)
- Liniment, nichtionisch wasserhaltig (NRF 11.92), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Liniment, wasserhaltiges SR/DAC (NRF S.40), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Liniment-Salben, [417](#)
- Linimentum aquosum N (NRF 11.92), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Linimentum aquosum SR/DAC (NRF S.40), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Linimentum nonionicum aquosum DAC, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Lipophile Cremegrundlage NRF, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Liquiritiae succi elixir, *siehe* [Weine](#)
- Liquiritiae succus depur. Solut., *siehe* [Weine](#)
- Liquor aluminii acetico-tartarici, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Lithanthracis picis spiritus SR, *siehe* [Steinkohlenteerspirituss SR](#)
- Lorbeeröl, *siehe* [Triglyceride](#)
- Lotio Cordes®, *siehe* [Cordes'sche Schüttelmixtur](#)
- Macadamiaöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
- Macrogol 20 glyceroli monostearas, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogol 300, [425](#)
- Macrogol 400, [429](#)
- Macrogol-1500-glycerolricinoleat, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)
- Macrogol-20-glycerolmonostearat Typ II, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogol-4-laurylether, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogol-40-glycerolhydroxystearat, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogol-8-stearat Typ I, [435](#)
- Macrogolglycerolhydroxystearat 40, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogolglyceroli hydroxystearas, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogolglyceroli ricinoleas, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)
- Macrogolglycerolricinoleat, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)
- Macrogoli aether laurilicus, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogoli aether laurilicus 9, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogollaurylether 9, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Macrogolsalbe, [439](#)
- Macrogolum 400, *siehe* [Macrogol 400](#)
- Maisöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
- Mandelöl, raffiniertes, *siehe* [Triglyceride](#)
- Mel, *siehe* [Honige](#)
- Mel Foeniculi (konserviert), *siehe* [Fenchelhonig \(konserviert\)](#)
- Mel rosatum, *siehe* [Honige](#)
- Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* [Teebaumöl](#)
- Melissenöl, [443](#)
- Melissenöl, indisch, *siehe* [Citronellöl](#)
- Menthae crispae aetheroleum, *siehe* [Krauseminzöl](#)
- Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* [Pfefferminzöl](#)
- Methylis salicylas, *siehe* [Methylsalicylat](#)
- Methylum salicylicum, *siehe* [Methylsalicylat](#)
- Methylsalicylat, [447](#)
- Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline, [451](#)
- Metronidazol-Konzentrat 25% (weißes Vaseline), *siehe* [Metronidazol 25%ige Verreibung in Vaseline](#)
- Miglyol®812, *siehe* [Triglyceride](#), mittelkettig
- Milchsäure, [455](#)
- Milchsäure 90%, *siehe* [Milchsäure](#)
- Mulsifan® CPA, *siehe* [Lauromacrogole](#)
- Muskatellersalbeiöl, *siehe* [Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl](#)
- Nachtkerzenöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
- Natives Leinöl, *siehe* [Triglyceride](#)
- Natives Olivenöl, *siehe* [Triglyceride](#)
- Natrii laurylethersulfatis solutio 27 %, *siehe* [Texapon® NSO \(konserviert\)](#)
- Natrium lacticum solutum 50%, *siehe* [Natriumlactat-Lösung 50%](#)
- Natrium lacticum solutum 60%, *siehe* [Natriumlactat-Lösung 60%](#)
- Natriumlactat-Lösung 50%, [459](#)

- Natriumlactat-Lösung 60%, [463](#)
- Natriumlauryl ether-Sulfat-Lösung 27%, *siehe* [Texapon® NSO \(konserviert\)](#)
- naturidentisch Verbenaöl, *siehe* [Verbenaöl](#),
naturidentisch
- Nelkenöl, [467](#)
- Neutralöl, *siehe* [Triglyceride](#), mittelkettige
- Nichtionische hydrophile Creme DAB, *siehe* [Hydrophile Creme](#), nichtionisch
DAB
- Nichtionische hydrophile Creme o.
Konservierungsstoffe SR, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Nichtionische hydrophile Creme SR (NRF
S.26), *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Nichtionisches wasserhalt. Liniment (NRF
11.92), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Nichtionisches wasserhalt. Liniment DAC
(NRF S.39), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Nicotin, [473](#)
- Nikotin, *siehe* [Nicotin](#)
- Octyldodecanol, [477](#)
- Octyldodecanolum, *siehe* [Octyldodecanol](#)
- Oculentum emulsificans, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Oculentum simplex SR, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Oenotherae oleum raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum absinthii, *siehe* [Wermutöl](#)
- Oleum amygdalarum raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum angelicae (e radice), *siehe* [Angelikawurzelöl](#)
- Oleum anisi, *siehe* [Anisöl](#) / [Sternanisöl](#)
- Oleum anisi stellati, *siehe* [Anisöl](#) /
[Sternanisöl](#)
- Oleum arachidis raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum aurantii dulcis, *siehe* [Citrusöle](#)
- Oleum basilici, *siehe* [Basilikumöl](#)
- Oleum bergamottae, *siehe* [Bergamottöl](#)
- Oleum boraginis raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum calami rectific., *siehe* [Kalmusöl](#)
- Oleum camphoratum 10 %, *siehe* [Campheröl](#)
[10%](#)
- Oleum camphoratum 10%, *siehe* [Campheröl](#)
[10%](#)
- Oleum camphoratum 20 %, *siehe* [Campheröl](#)
[20%](#)
- Oleum camphoratum 20%, *siehe* [Campheröl](#)
[20%](#)
- Oleum cananga odorata, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
- Oleum carthami, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum carvi, *siehe* [Kümmelöl](#)
- Oleum caryophylli, *siehe* [Nelkenöl](#)
- Oleum cedri e fol. aether., *siehe* [Zedernblätteröl](#)
- Oleum cedri ligni aether., *siehe* [Zedernholzöl](#)
- Oleum chamomillae, *siehe* [Kamillenöl](#), reich
an (-)-alpha-Bisabolol
- Oleum cinnamomi artificiale, *siehe* [Künstliches Zimtöl](#)
- Oleum cinnamomi ceylanici, *siehe* [Zimtrindeöl](#)
- Oleum citri, *siehe* [Citrusöle](#)
- Oleum citri paradisi artificiale, *siehe* [Citrusöle](#)
- Oleum citrus bergamia, *siehe* [Bergamottöl](#)
- Oleum coriandri, *siehe* [Korianderöl](#)
- Oleum cucurbita semen, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum Cymbopogon winterianus, *siehe* [Citronellöl](#)
- Oleum eucalypti, *siehe* [Eucalyptusöl](#)
- Oleum foeniculi amari, *siehe* [Fenchelöl](#), bitter
- Oleum geranii verum, *siehe* [Geraniumöl](#),
echtes
- Oleum helianthi raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum jecoris (Typ A), *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum juglandis raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum juniperi e baccarae, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)
- Oleum juniperi e ligno pro uso externo, *siehe* [Holzöle](#)
- Oleum lauri expressum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum lavandulae artificiale, *siehe* [Lavendelöl](#)
/ [Muskatellersalbeiöl](#)
- Oleum lini, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum macadamiae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum maydis raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum melaleuca alternifolia, *siehe* [Teebaumöl](#)
- Oleum melissae rectific., *siehe* [Melissenöl](#)
- Oleum menthae crispae, *siehe* [Krauseminzöl](#)
- Oleum menthae piperitae dopp. rectific., *siehe* [Pfefferminzöl](#)
- Oleum neutrale, *siehe* [Triglyceride](#),
mittelkettige
- Oleum oenotherae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum olivarum nativum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum omega-3 18/12, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum origani cretici, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
- Oleum persea americana raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
- Oleum petrae album rectific., *siehe* [Petroleum](#),
gereinigtes
- Oleum pini pumilionis, *siehe* [Latschenkiefernöl](#)
- Oleum pini sibiricum, *siehe* [Fichtennadelöl](#)
- Oleum pini silvestris, *siehe* [Kiefernadelöl](#)
- Oleum pruni armeniacae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)

Oleum rapae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum ricini, *siehe* [Rizinusöl](#)
 Oleum rosae (verum / artificiale), *siehe* [Rosenöl \(echt / künstlich\)](#)
 Oleum rosmarini, *siehe* [Rosmarinöl](#)
 Oleum salviae, *siehe* [Salbeiöl](#)
 Oleum salviae sclarea, *siehe* [Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl](#)
 Oleum sesami raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum simmondsia chinensis, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum sojae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum terebinthinae rectificat., *siehe* [Holzöle](#)
 Oleum thymi, *siehe* [Thymianöl](#)
 Oleum tritici raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum vanillae planifoliae, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
 Oleum verbenae, *siehe* [Verbenaöl, naturidentisch](#)
 Oleum Vitis viniferae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum vitis viniferae raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleum ylang-ylang, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
 Oleylis oleas, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleylium oleinicum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Oleyloleat (stabilisiert), *siehe* [Triglyceride](#)
 Olivae oleum virginale, *siehe* [Triglyceride](#)
 Olivenöl, natives, *siehe* [Triglyceride](#)
 Omega-3-Fischöl 18/12, *siehe* [Triglyceride](#)
 Onicetan® 148, *siehe* [2-Ethylhexyllaurat](#)
 Oreganoöl, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
 Origanumöl, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)

 Pantothenolum 50%, *siehe* [Dexpanthenol-Konzentrat 50%](#)
 Paraffin, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
 Paraffinum, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
 Parfümöl Vanille, [481](#)
 Pasta Cordes®, [485](#)
 Pentravan®, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
 Pepsinwein, *siehe* [Weine](#)
 Perhydrosqualen, *siehe* [Squalan](#)
 Permethrin 25% Rezepturkonzentrat, [489](#)
 Perubalsam, echt, [493](#)
 Petroleum album rectific., *siehe* [Petroleum, gereinigtes](#)
 Petroleum, gereinigtes, [497](#)
 Pfefferminzöl, [501](#)
 Phytomenadion, [507](#)
 Phytomenadionum, *siehe* [Phytomenadion](#)
 Piceae aetheroleum, *siehe* [Fichtennadelöl](#)
 Pini pumilionis aetherolum, *siehe* [Latschenkiefernöl](#)
 Pionier® PLW, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
 Pix Liquida, *siehe* [Holztee](#)
 Polidocanol, *siehe* [Lauromacrogole](#)

Polidocanolum, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polihexanid-Lösung 20%, [511](#)
 Polihexanidi solutio 20 %, *siehe* [Polihexanid-Lösung 20%](#)
 Poloxyaethylenglycerinum triricinoleinicum 35, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)
 Polyaethylenglycol-8-stearat, *siehe* [Macrogol-8-stearat Typ I](#)
 Polyaethylenglycolum 300, *siehe* [Macrogol 300](#)
 Polyaethylenglycolum 400, *siehe* [Macrogol 400](#)
 Polyethylenglycolum laurylicum, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polyol-Fettsäure-Ester, [515](#)
 Polyoxyaethylenglycerinum monostearinicum, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polyoxyaethylenglycerinum trioxystearinicum, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polysorbat 20, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polysorbat 60, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polysorbat 80, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)
 Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat, [519](#)
 Polysorbatum 20, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polysorbatum 60, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Polysorbatum 80, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)
 Propolis-Flüssigextrakt 10% (in Propylenglycol), [523](#)
 Propylenglycol, [527](#)
 Propylenglycolum, *siehe* [Propylenglycol](#)
 Propylum myristinicum, *siehe* [Isopropylmyristat](#)
 Propylum palmitinicum, *siehe* [Isopropylpalmitat](#)
 Psorisol Basiscreme Audor®, [533](#)

 Raffinierte Sheabutter, *siehe* [Sheabutter, raffiniert](#)
 Raffiniertes Aprikosenkernöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Avocadoöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Borretschöl, stabilisiert, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Erdnussöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Maisöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Mandelöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Nachtkerzenöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Sesamöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Sojaöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Sonnenblumenöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Traubenkernöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Raffiniertes Walnussöl, *siehe* [Triglyceride](#)

Raffiniertes Weizenkeimöl, *siehe* [Triglyceride](#)
 Rapae oleum raffinatum, *siehe* [Triglyceride](#)
 Rapsöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
 Rechtsdrehende Milchsäure 20%, [537](#)
 Ricini oleum, *siehe* [Rizinusöl](#)
 Rizinusöl, [541](#)
 Rofetan® 148, *siehe* [2-Ethylhexyllaurat](#)
 Rosenöl (echt / künstlich), [547](#)
 Rosenhonig, *siehe* [Honig](#)
 Rosmarinöl, [551](#)
 Rosmarini aetheroleum, *siehe* [Rosmarinöl](#)

Süßholzsaft, gereinigt, *siehe* [Weine](#)
 Süssorangenschalenöl, *siehe* [Citrusöle](#)
 Salbeiöl, [555](#)
 Salicylsäure-Verreibung 50% DAC, *siehe*
 [Salicylsäureverreibungen 50 %](#)
 [\(Vaselin\)](#)
 Salicylsäureverreibungen 50 % (Vaselin), [559](#)
 Salvia officinalis oleum, *siehe* [Salbeiöl](#)
 Sapo kalinus, *siehe* [Kaliseife](#)
 Seifengeist, *siehe* [Seifenspiritus](#)
 Seifenspiritus, [563](#)
 Sesamöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
 Sheabutter, raffiniert, [567](#)
 Silikonöl Typ 100, *siehe* [Dimeticon 100 / 350](#)
 Silikonöl Typ 350, *siehe* [Dimeticon 100 / 350](#)
 Sirupe, [571](#)
 Sirupus Althaeae (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)
 Sirupus cerasi (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)
 Sirupus Glucosi, *siehe* [Glucose-Sirup GÄ 40%](#)
 Sirupus ipecacuanhae, *siehe* [Sirupe](#)
 Sirupus plantaginis lanceolatae, *siehe* [Sirupe](#)
 Sirupus rubi idaei, *siehe* [Sirupe](#)
 Sirupus simplex, *siehe* [Sirupe](#)
 Softisan® 378, *siehe* [Hartfett 378](#)
 Softisan® 649, *siehe* [Hartfett 649](#)
 Sojaöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
 Sojalecithin, flüssig, *siehe* [Triglyceride](#)
 Solutio Benzalkonii chlorati 50%, *siehe*
 [Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%](#)
 Solutio Chlorhexidini gluconici 20%, *siehe*
 [Wasser und wässrige Lösungen](#)
 Solutio Natrii laurylaethersulfurici 27 %, *siehe*
 siehe [Texapon® NSO \(konserviert\)](#)
 Solutio Polyhexanidi 20 %, *siehe*
 [Polihexanid-Lösung 20%](#)
 Sonnenblumenöl, raffiniertes, *siehe*
 [Triglyceride](#)
 Sorbitan- und Glycerolmonooleat, [579](#)
 Sorbitani trioleas, *siehe* [Sorbitantriöleat](#)
 Sorbitantriöleat, [583](#)
 Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend),
 siehe [Sirupe](#)
 Sorbitolum liquidum non cristallisabile, *siehe*
 [Sirupe](#)
 Spanischhopfenöl, [587](#)

Spiritus 90% rein/vergällt, *siehe* [Ethanol 90% rein/vergällt](#)
 Spiritus 96% rein/vergällt, *siehe* [Ethanol 96% rein/vergällt](#)
 Spiritus aethereus, *siehe* [Etherweingeist](#)
 Spiritus camphoratus, *siehe* [Campherspiritus](#)
 Spiritus picis lithanthracis SR, *siehe*
 [Steinkohlenteerspiritus SR](#)
 Spiritus saponatus, *siehe* [Seifenspiritus](#)
 Spitzwegerichsirup (konserviert), *siehe* [Sirupe](#)
 Squalan, [591](#)
 Squalanum, *siehe* [Squalan](#)
 Squalen, *siehe* [Squalan](#)
 Steinkohlenteerspiritus SR, [595](#)
 Sternanisöl, *siehe* [Anisöl / Sternanisöl](#)
 Succus liquiritiae depur. solut., *siehe* [Weine](#)

Tagat® S2, Typ II, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Teebaumöl, [599](#)
 Terpentinöl vom Strandkiefer-Typ, *siehe*
 [Holzöle](#)
 Texapon® CS Paste, [603](#)
 Texapon® NSO (konserviert), [607](#)
 Thesit®, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Thymianöl, [611](#)
 Tocopherylis acetatis, *siehe*
 [all-rac-alpha-Tocopherolacetat](#)
 Transdermale Basiscreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
 Traubenkernöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
 Triglycerida saturada media, *siehe*
 [Triglyceride, mittelkettige](#)
 Triglyceride, [615](#)
 Triglyceride, mittelkettige, [639](#)
 Triglycerinum diisostearinicum, *siehe*
 [Triglyceroldiisostearat](#)
 Triglyceroldiisostearat, [645](#)
 Triglyceroli diisostearas, *siehe*
 [Triglyceroldiisostearat](#)
 Tritici aestivi oleum raffinatum, *siehe*
 [Triglyceride](#)
 Tween® 20, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Tween® 60, *siehe* [Lauromacrogole](#)
 Tween® 80, *siehe* [Polysorbat 80 / Macrogolglycerolricinoleat](#)

Unguentum adipis lanæ, *siehe* [Lanolin](#)
 Unguentum alcoholum lanæ, *siehe*
 [Vaseline-Gruppe](#)
 Unguentum Alcoholum lanæ aquosum
 DAB/SR, *siehe*
 [Wollwachsalkoholcreme DAB/SR](#)
 Unguentum Alcoholum Lanæ SR, *siehe*
 [Vaseline-Gruppe](#)
 Unguentum basale, *siehe* [Basiscreme DAC](#)
 Unguentum basale hydrophobicum, *siehe*
 [Hydrophile Salben](#)
 Unguentum Cordes®, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)

- Unguentum emulsificans aquosum cum Propylenglycolum, *siehe* [Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol](#)
- Unguentum emulsificans aquosum DAB, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Unguentum emulsificans aquosum N sine conservante SR, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Unguentum emulsificans aquosum N SR (NRF S.26), *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Unguentum emulsificans aquosum sine conservante, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Unguentum emulsificans aquosum SR (NRF S.27.), *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Unguentum emulsificans DAB, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Unguentum emulsificans nonionicum aquosum DAB, *siehe* [Hydrophile Creme, nichtionisch DAB](#)
- Unguentum Glycerini (konserviert), *siehe* [Glycerinsalbe \(konserviert\)](#)
- Unguentum Lanette®, *siehe* [Lanette®-Salbe \(konserviert\)](#)
- Unguentum leniens, *siehe* [Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl](#)
- Unguentum leniens DAB 6, *siehe* [Kühlcreme / Kühlcreme mit Rosenöl](#)
- Unguentum molle, *siehe* [Weiche Salbe](#)
- Unguentum ophthalmicum emulsificans, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Unguentum polyäthylenglycoli, *siehe* [Macrogolsalbe](#)
- Vanille-Parfümöl, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
- Vanilleöl, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
- Vaseline, gelbes, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Vaseline, weißes, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Vaseline-Gruppe, [649](#)
- Vaselinum album, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Vaselinum album pro ophthalmicum, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Vaselinum flavum, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Verbenaöl, naturidentisch, [675](#)
- Vinum condurangum, *siehe* [Weine](#)
- Vinum pepsini, *siehe* [Weine](#)
- Viskose Grundlösung (NRF S.20.), [679](#)
- Vitamin E (natürlich), *siehe* [D-alpha-Tocopherol](#)
- Vitamin E-acetat, *siehe* [all-rac-alpha-Tocopherolacetat](#)
- Vitamin K1, *siehe* [Phytomenadion](#)
- Wässrige Salicylsäure-Verreibung 50% (Nichtion. hydrophile Cr. SR), [701](#)
- Wacholderöl, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)
- Wacholderöl für den äußeren Gebrauch, *siehe* [Holzöle](#)
- Wacholderbeeröl, [685](#)
- Wacholderholzöl, *siehe* [Holzöle](#)
- Walnussöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
- Wasser, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
- Wasser und wässrige Lösungen, [689](#)
- Wasserhaltige hydrophile Salbe DAB, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Wasserhaltige hydrophile Salbe mit Propylenglycol, [697](#)
- Wasserhaltiges Liniment SR/DAC (NRF S.40), *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Weiche Salbe, [705](#)
- Weine, [711](#)
- Weizenkeimöl, raffiniert, *siehe* [Triglyceride](#)
- Wermutöl, [715](#)
- Wolff® Basis Creme Halbfett, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Wollwachs, [719](#)
- Wollwachsalkoholcreme DAB/SR, [725](#)
- Wollwachsalkoholsalbe DAB, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Wollwachsalkoholsalbe SR mit weißem Vaseline, *siehe* [Vaseline-Gruppe](#)
- Wollwachsalkoholsalbe, wasserhaltige DAB/SR, *siehe* [Wollwachsalkoholcreme DAB/SR](#)
- Wundbenzin, *siehe* [Benzin](#)
- Ylang-Ylangöl, [735](#)
- Zedernblätteröl, [739](#)
- Zedernholzöl, [743](#)
- Zimtöl (Ceylon), *siehe* [Zimtrindeöl](#)
- Zimtrindeöl, [747](#)
- Zitronellöl-Zitronenöl-Gemisch, *siehe* [Melissenöl](#)
- Zuckersirup DAB, *siehe* [Sirupe](#)