

Validierungsdokumentation

Arzneistoffe Fest

HiperScan GmbH

30. Januar 2017

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	11
Kontext dieses Dokuments	11
Gültigkeitsbereich dieses Dokuments	12
Validierungskonzept	12
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	13
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	15
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	16
Fazit	17
Begriffserklärung	18
Zusammenfassung	23
Validierproben	23
Ergebnis der Validierung	24
Validierungsberichte	25
Acetylcystein	25
Acetylsalicylsäure	29
Aciclovir	33
Aescin	37
Albendazol	41
Alfatradiol	45
Allantoin	51
Allopurinol	55
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	59
Ambroxolhydrochlorid	63
Amiloridhydrochlorid	67
Amphotericin B	71
Arginin	75
Argininhydrochlorid	79
Ascorbinsäure	83
Atropinsulfat	87
Bacitracin	91
Beclometasondipropionat, wasserfreies	95
Benzocain	99
Benzoessäure	103
Benzydaminhydrochlorid	107
Betainhydrochlorid	111
Betain-Monohydrat	115
Betamethason, mikronisiert	119
Betamethasondipropionat, mikronisiert	123
Betamethasonvalerat	129
Bifonazol	137
Biotin	141
Bismutgallat, basisches	145
Borsäure	151
Budesonid, mikronisiert	155
Butylhydroxytoluol	159
Butylscopolaminiumbromid	163
Calciumascorbat	167
Calciumcitrat-Tetrahydrat	171
Calciumgluconat	177
Calciumglycerophosphat	181
Calciumlactat-Pentahydrat	185
Calciumorotat-Dihydrat	189
Calciumpantothenat	193

Capsaicin, natürlich	197
Captopril	201
Carbomer 35000 / 50000	205
Carmellose-Natrium (400/450/500/600/1600 mPa · s)	211
Cellulose, mikrokristallin	215
Cetylstearylalkohole	219
Chinidinsulfatdihydrat	227
Chininhydrochlorid	231
Chininsulfat Dihydrat	235
Chinolingelb	239
Chinolinolsulfate	243
Chloralhydrat	247
Chloramphenicol	251
Chlorhexidindiacetat	257
Chlorhexidindihydrochlorid	261
Chlorocresol	265
Chlortetracyclinhydrochlorid	269
Cholesterol	273
Cholinchlorid	277
Cholinhydrogentartrat	281
Ciclopirox-Olamin	285
Ciclosporin	289
Cinchocainhydrochlorid	293
Cinnarizin	297
Ciprofloxacinhydrochlorid	301
Citronensäure, wasserfreie	305
Citronensäure-Monohydrat	315
Citrullin	319
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	323
Clindamycinhydrochlorid	327
Clioquinol	331
Clobetasolpropionat	337
Clonidinhydrochlorid	343
Clotrimazol	347
Coffein	355
Coffeincitrat	359
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	363
Colistinsulfat	367
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	371
Cyanocobalamin	375
Cyproteronacetat	379
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	383
Cystin	387
D-(+)-Mannose	391
Dapson	395
Dequaliniumchlorid	399
Desoxycholsäure	405
Dexamethason	409
Dexamethasonacetat	415
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	419
D-Galactose	423
Diclofenac-Natrium	427
Diltiazemhydrochlorid	431
Dimethylfumarat	437
Diphenhydraminhydrochlorid	441
Diphenylcyclopropenon	445
Doxycyclinhyclat	449

Doxylaminhydrogensuccinat	453
Drofeninhydrochlorid	457
Econazolnitrat	461
Eosin gelblich	465
Ephedrinhydrochlorid	469
Epinephrinhydrogentartrat	473
Ergotamintartrat	477
Erythromycin	481
Estradiolbenzoat	489
Estradiol-Hemihydrat	495
Estradiolvalerat	501
Estriol	507
Ethacridinlactat-Monohydrat	513
Ethinylestradiol	517
Ethylhydrogenfumarat	521
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	525
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	529
Fampridin	533
Finasterid (Form III)	537
Fluconazol	541
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	545
Folsäure	549
Fructose	553
Furosemid	559
Fusidinsäure	563
Gelatine, weiß	567
Gentamicinsulfat	571
Glucose, wasserfrei	577
Glucose-Monohydrat	583
Glutaminsäure	591
Glycin	595
Gramicidin	599
Griseofulvin	603
Guaifenesin	607
Harnstoff	611
Hartfett (601)	619
Hefen	623
Heparin-Natrium	627
Histamindihydrochlorid	631
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	635
Hydrochinon	639
Hydrochlorothiazid	643
Hydrocortison	647
Hydrocortisonacetat	655
Hydrocortisonbutyrat	663
Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)	667
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	673
Ibuprofen	677
Indigocarmin I	681
Indometacin	685
Inositol	689
Iodoform	693
Ipratropiumbromid	697
Isosorbiddinitrat 40%	701
Isoxsuprinhydrochlorid	705
Kaliumcitrat	709
Kaliumhydrogentartrat	715

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	719
Kaliumorotat	723
Kaliumsorbit	727
Kaliumtartrat-Hemihydrat	733
Kampfer	737
Ketaminhydrochlorid	743
Ketoconazol	747
Ketoprofen	751
Kolophonium	755
Lactose-Monohydrat	759
L-Äpfelsäure	767
Levocarnitin	771
Levothyroxin-Natrium	775
L-Glutathion	779
Lidocain	783
Lidocainhydrochlorid	789
L-Isoleucin	795
Lithiumorotat-Monohydrat	799
L-Leucin	803
L-Phenylalanin	807
L-Prolin	811
L-Serin	815
L-Threonin	819
Lysinhydrochlorid	823
Macrogol 1500	827
Macrogol 4000	831
Macrogol 6000 Pulver, fein	837
Magnesium(hydrogen)citrat	841
Magnesiumaspartat-Dihydrat	847
Magnesiumcitrat, wasserfrei	851
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	855
Magnesiumorotat-Dihydrat	859
Magnesiumstearat	863
Maltodextrin	867
Manganorotat-Dihydrat	871
Mannit	875
Melatonin	881
Menthol	887
Mepivacainhydrochlorid	893
Mesalazin	897
Metamizol-Natrium-Monohydrat	901
Methacholiniumchlorid	905
Methionin	909
Methoxsalen	913
Methyl-4-hydroxybenzoat	917
Methylcellulosen	923
Methylcobalamin	929
Methylprednisolon	933
Methylrosaniliniumchlorid	937
Metoclopramidhydrochlorid	941
Metoprololtartrat	945
Metronidazol	949
Miconazolnitrat	957
Minoxidil	963
Mometasonfuroat, mikronisiert	969
Monostearate	975
Mupirocin-Calcium	981

Naloxonhydrochlorid Dihydrat	985
Naphazolinhydrochlorid	989
Naphazolinnitrat	993
Naproxen	997
Natriumacetat-Trihydrat	1001
Natriumalginat	1005
Natriumascorbat	1009
Natriumbenzoat	1013
Natriumcitrat	1019
Natriumcyclamat	1025
Natriumedetat	1029
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	1035
Natriummolybdat-Dihydrat	1039
Natriumsalicylat, gepulvert	1043
Natriumtetraborat	1047
Neomycinsulfat	1051
Neostigminbromid	1057
Nichtionische emulgierende Alkohole	1061
Nicotinamid	1065
Nicotinsäure	1069
Nitrofurantoin	1073
Norethisteronacetat	1077
Octenidindihydrochlorid	1081
Ofloxacin	1085
Omeprazol	1089
Ornithinaspartat	1093
Ornithinhydrochlorid	1097
Oxalsäure	1101
Oxybuprocainhydrochlorid	1105
Oxybutyninhydrochlorid	1109
Oxytetracyclinhydrochlorid	1113
Palmitoylascorbinsäure	1119
Pankreas-Pulver	1123
Papaverinhydrochlorid	1127
Paracetamol	1131
Patentblau V, E131	1135
Phenazon	1139
Pheniraminmaleat	1143
Phenylbutazon	1147
Phenylephrinhydrochlorid	1151
Phenytoin	1155
Pilocarpinhydrochlorid	1159
Poloxamer 407	1163
Polymyxin-B-sulfat	1167
Povidon 25, löslich	1171
Povidon-Iod	1175
Prasteron	1179
Prednicarbat, mikronisiert	1183
Prednisolon Hydrogensuccinat	1189
Prednisolon, mikronisiert	1193
Prednisolonacetat	1201
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	1207
Prednison	1211
Pregnenolon	1215
Prilocainhydrochlorid	1219
Procainhydrochlorid	1223
Progesteron, mikronisiert	1227

Promethazinhydrochlorid	.1233
Propranololhydrochlorid	.1237
Propyl-4-hydroxybenzoat	.1241
Propyphenazon	.1245
Pyridoxal-5-Phosphat	.1249
Pyridoxinhydrochlorid	.1253
Resorcin	.1257
Ribavirin	.1261
Riboflavin	.1265
Riboflavinphosphat-Natrium	.1269
Rutosid-Trihydrat	.1273
Saccharin-Natrium	.1277
Saccharose	.1281
Salbutamolsulfat	.1287
Salicylsäure	.1291
Scopolaminhydrobromid	.1299
Sildenafil Citrat	.1303
Sojalecithin (Instantform)	.1307
Sorbinsäure	.1311
Sorbitol	.1315
Spironolacton	.1321
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi	.1327
Stärke	.1331
Stearinsäure 50	.1337
Sulfacetamid	.1341
Sulfadiazin	.1345
Sulfoguaïacol-Hydrat	.1349
SyrSpend® SF / pH4	.1353
Tannin	.1357
Taurin	.1363
Testosteron	.1367
Testosteronpropionat	.1371
Tetracain Base	.1377
Tetracainhydrochlorid	.1381
Tetracyclinhydrochlorid	.1387
Thalidomid	.1393
Theophyllin	.1397
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	.1401
Thiaminchloridhydrochlorid	.1405
Thymol	.1409
Tobramycinsulfat	.1413
Tosylchloramid-Natrium	.1417
Tranexamsäure	.1421
Tretinoin	.1425
Triamcinolon, mikronisiert	.1431
Triamcinolonacetonid	.1435
Triclosan	.1443
Trometamol	.1451
Tropicamid	.1457
Tryptophan	.1461
Tyrosin	.1465
Tyrothricin	.1469
Ubidecarenon	.1473
Uridin	.1477
Valin	.1481
Vancomycinhydrochlorid	.1485
Vanillin	.1489

Wachse / Fette	1493
Weinsäure	1505
Wollwachsalkohole	1511
Xylitol	1515
Xylometazolinhydrochlorid	1519
Xylose	1523
Zinkacetat-Dihydrat	1527
Zinkgluconat	1531
(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	1535
3,4-Diaminopyridin	1539
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	1543
5-Fluorouracil	1547
Anhang	1551
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	1551
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	1555
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	1569
Anforderungen an die Validierung	1691
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	1692
Literatur	1693
Index	1695

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.
- *Leistungsfähigkeit des Geräts*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* ferner die Apparatur und die *Überprüfung der Leistungsfähigkeit*. 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 Leistungsfähigkeit* 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 Fest*.

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 Fest*. 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.: Bezugsquellennachweis 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 Proben-spektrum 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 Hersteller-Zertifikates 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.

Die *HiperScan GmbH* kooperiert mit einigen Lieferanten auf folgende Weise: Der Ausgangsstoff-Lieferant zieht in seinem Wareneingang eine ausreichend große Probe, sodass an einem Teil davon die NIR-Spektren aufgenommen werden können. Der Rest der Probe geht in die Analytik für die Marktfreigabe. Aus diesen Prüfungen auf Identität, Gehalt und Reinheit geht das Chargen-Zertifikat des Herstellers hervor, welches folglich auch die korrekte Identität der NIR-Referenzprobe belegt. Die NIR-Spektren sind somit zum Aufbau der Datenbank (*Typ A*) geeignet und können wahlweise auch zur Validierung (*Typ B*) herangezogen werden. Die Proben, auf die dies zutrifft, sind im Validierungsbericht durch eine Fußnote gekennzeichnet.

- 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 Fest* 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 Prüfsertifikate 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 nach eigener Risikoabschätzung ein angemessenes Kriterium für die *Spezifität* 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 nach der *Rule of Three* [10, 11] ermittelt wird. Für diese Prognose nimmt man an, es hätte drei Falsch-Ergebnisse mehr gegeben, und man erhält eine untere Schranke für die *Spezifität*. 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 14 000 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 Ergebnis der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Probenspektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats dieses Lieferanten übereinstimmt, dabei sind alle verwendbaren 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 vorge-

gebenen 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. Diese Wichtung stellt sicher, dass das Gesamtergebnis sich nicht schönen lässt, indem man besonders viele Spektren von leicht trennbaren Substanzen hinzufügt.

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*, wie in „Besonderheiten einzelner Substanzklassen“ beschrieben.

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 $\mathbf{X}$.

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].

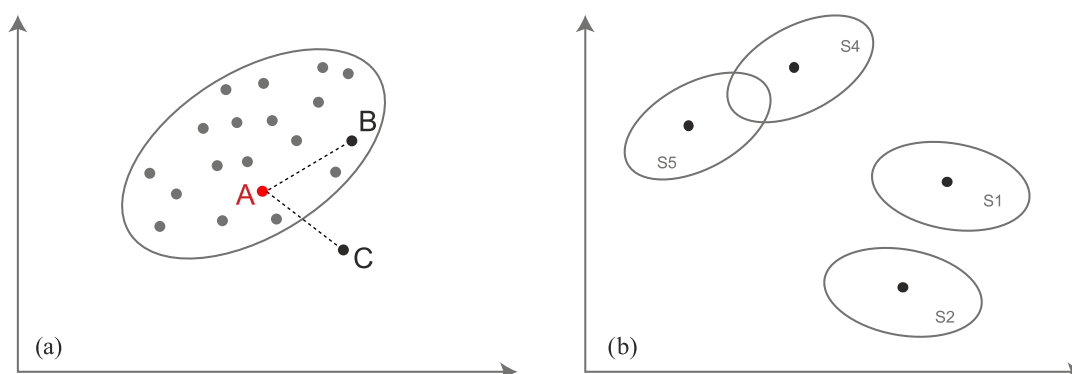


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S4 und S5 ist kleiner als zwischen S1 und S2. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

Als Probe gilt die Substanz in einer Verkaufsverpackung. Mehrere Entnahmen von Substanz aus der gleichen Verkaufsverpackung in ein Messgläschen zur Aufnahme von Spektren werden der gleichen Probe zugerechnet. Dies ist auch der Fall wenn mehrere solcher Proben der gleichen Charge entstammen.

Zieht ein Lieferant dagegen in seinem Wareneingang eine Probe für Prüfungen und teilt sie auf mehrere Laborbehälter auf, so wird die Substanz in allen Laborbehältern weiterhin der gleichen Probe zugerechnet. Die *HiperScan GmbH* nutzt nur eine der Teilproben.

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.

Referenzproben werden durch eine Proben-ID eindeutig bezeichnet. Proben ohne Proben-ID dürfen nicht als Referenzproben verwendet werden.

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* wurden insgesamt 192 332 Spektren von 20 529 verschiedenen Chargen von insgesamt 820 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 Fest	359	1400	65 379
BtM - Arzneistoffe Fest	18	71	5440
Spezifische Klasse 26188	9	18	799

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 71 618 Spektren von 1489 Chargen von 386 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 Fest	466	1367	52 288
BtM - Arzneistoffe Fest	18	79	2800
Spezifische Klasse 26188	8	11	400
Drogen	124	393	18 464

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 73 952 Spektren von 1850 Chargen von 616 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 Fest	373	12 611	32 188
Spezifische Klasse 26188	5	33	39
BtM - Arzneistoffe Fest	11	179	310
Drogen	285	5911	14 225

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 46 762 Spektren von 18 734 Chargen von 674 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob alle in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* 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 Fest* 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	65 199	180	24 069 887
Typ B	0	39 573	4584	24 877 434
Typ C	0	27 907	1936	15 728 929

Alle in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* 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 97 %)	99,807 60 % (> 99,801 43 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 95 %)	91,397 10 % (> 91,383 90 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,999 57 %)	91,632 46 % (> 91,514 70 %)

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 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acetylcystein**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20040-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Acetylcystein; Acetylcysteinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* 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 *Acetylcystein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Acetylcystein	08G23-N06	20040	30	I 2009 000 347
Caelo	Acetylcystein	08309805	20176	40	20090109
Caelo	Acetylcystein	12299020	21315	40	20121026
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628	40	20121116
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228	40	20151116*
Caelo	Acetylcystein	161398	22469	40	20160520*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628 [†]	20
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228 [†]	20
Caelo	Acetylcystein	161398	22469 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Acetylcystein	12299010	1
Phoenix goettin	Acetylcystein	1208026-01	1
Caelo	Acetylcystein	12299021	1
Phönix	Acetylcystein	1208026	1
Euro OTC	Acetylcystein	1307026-02	1
Euro OTC	Acetylcystein	1408004	1
Caelo	Acetylcystein	10230713	1
Caelo	Acetylcystein	10230708	1
Caelo	Acetylcystein	15114013	1
Fagron	Acetylcystein	13A22N07	1
Caelo	Acetylcystein	12299002	1

- 46 751 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 277 Chargen von 673 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 *Acetylcystein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Acetylcystein* 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	71 388
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	11	0	46 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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 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
20040	20040	0,00	79,46
20176	22469	14,29	76,01
21315	22469	8,49	78,33
21628	22469	4,71	75,44
22228	22228	0,00	78,57
22469	22469	0,00	74,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acetylsalicylsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20449-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Acetylsalicylsäure; Acidum acetylsalicylicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* 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 *Acetylsalicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	20449	40	AR-12-FG-010255-01
Fagron	Acetylsalicylsäure	12D02-N01	20484	40	AR-14-FG-002829-01
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257102	20508	40	AR-14-FG-002828-01
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297509	21383	40	20131014

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597	40	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637	40	20140801
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042	22377	40	20160204*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257102	20578	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597 [†]	20
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 58 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	5
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297511	1
Phönix	Acetylsalicylsäure	13324114	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324109	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212223	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324116	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025-01	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	14189603	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081304	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14250101	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1501046-01	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15122701	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334902	1
Fagron	Acetylsalicylsäure	14B10-B02-296841	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	10040403	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334907	2
Gehe	Acetylsalicylsäure	10365302	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1107007-01	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	11239703	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257126	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1212005-01	4
Phönix	Acetylsalicylsäure	12145402	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212203	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212219	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212234	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212233	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212230	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212236	2
Phoenix	Acetylsalicylsäure	13324107	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324118	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	3512N-01012	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	20030611-1	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	3946120	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324119	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	1

- 46 704 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 254 Chargen von 673 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 *Acetylsalicylsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Acetylsalicylsäure* 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	71 338
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	57	1	46 704

Die Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,2759 % (> 93,1034 %)

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
20449	20449	0,00	72,45
20484	20484	0,00	65,46
20508	20508	0,00	63,43
21383	22377	4,41	70,84
21597	22377	7,79	70,72
21637	20484	8,14	65,41
22377	22377	0,00	69,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aciclovir**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21677-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aciclovir; Aciclovirum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir* 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 *Aciclovir* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-294559	21677	40	AR-15-FG-002570-01
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-302333	21761	40	20131217
Fagron	Aciclovir	14G07-B05-296462	21831	40	20140728

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 73 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-294559	21677 [†]	20
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-302333	21761 [†]	20
Fagron	Aciclovir	14G07-B05-296462	21831 [†]	20
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-315379	entfällt	13

- 73 879 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 *Aciclovir*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Aciclovir* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Aciclovir* 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	71 498
Typ B	0	73	0	73 879
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 91,7808 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21677	21677	0,00	38,25
21761	21677	6,22	40,72
21831	21677	13,91	46,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aescin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20377-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aescin; Aescinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aescin* 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 *Aescin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Aescin	1011033-02	20377	30	AR-12-FG-007427-01
Euro OTC	Aescin	1011033	20464	40	AR-13-FG-002538-01
Fagron	Aescin	12K22-N13	21237	30	20121127
Euro OTC	Aescin	1310020-01	21238	20	AR-15-FG-005777-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Aescin	1506038	21838	40	0000010480
Fagron	Aescin	12I07-B40-306607	22610	40	1610369
Euro OTC	Aescin	1605021	22684	40	20160609*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Aescin	1011033-02	20377 [†]	10
Fagron	Aescin	1011033-02	20580	40
Fagron	Aescin	12K22-N13	21237 [†]	10
Euro OTC	Aescin	1310020-01	21238 [†]	20
Euro OTC	Aescin	1506038	21838 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Aescin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Aescin	1310020-01	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Aescin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Aescin* 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	71 378
Typ B	0	88	12	73 852
Typ C	0	0	1	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Aescin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	88,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20377	20377	0,00	22,69
20464	20464	0,00	18,03
21237	21238	10,96	25,48
21238	21238	0,00	18,81
21838	21838	0,00	28,85
22610	22610	0,00	28,79
22684	22684	0,00	25,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Albendazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21596-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Albendazol; Albendazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* 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 *Albendazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Albendazol	12J25-B40-293217	21596	40	AR-15-FG-002571-01
Fagron	Albendazol	14B05-B41-299704	21730	40	20140430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Albendazol	12J25-B40-293217	21596 [†]	20
Fagron	Albendazol	14B05-B41-299704	21730 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Albendazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Albendazol	14B05-B41	1
Fagron	Albendazol	14B05B41-312959	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Albendazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Albendazol* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
21596	21596	0,00	65,82
21730	21596	13,09	71,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfatradiol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20292-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Alfatradiol; Alfatradiolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* 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 *Alfatradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Alfatradiol	11061005	20292	40	20110406
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	20940	40	1402683
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476	80	20130812
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477	40	20130812

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714	40	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511	40	20160419*
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477SI	40	20130812
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI	40	20140423
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511SI	40	20160419*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 218 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 190 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	20194	40
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	20545	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476 [†]	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477 [†]	20
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714 [†]	10
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477SI [†]	20
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI [†]	20

- 73 762 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 73 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Alfatradiol	APXPC0071A	4
Caelo	Alfatradiol	13130805	5
Fagron	Alfatradiol	12L19-N08	9
Fagron	Alfatradiol	12H29-N05	4
Caelo	Alfatradiol	13201605	8
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	17
Caelo	Alfatradiol	2061504	1
Caelo	Alfatradiol	5051406	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32	2
Fagron	Alfatradiol	13L30B32	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290739	1
Fagron	Alfatradiol	13130b32290742	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290742	1
Caelo	Alfatradiol	14037904	3
Caelo	Alfatradiol	14139102	1
Caelo	Alfatradiol	14139103	2
Caelo	Alfatradiol	14139104	5
Caelo	Alfatradiol	14318502	1
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294944	2
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294942	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294945	4
Fagron	Alfatradiol	14I22-B30-302017	1
Caelo	Alfatradiol	14I22-B30-302019	1
Caelo	Alfatradiol	15356801	1
Caelo	Alfatradiol	15380001	3
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310229	2
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Shandong Northwest Manu...	Alfatradiol	AEC160522	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1504015-01A	3
Shandong northwest manu...	Alfatradiol	AEC151211	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1404001-01A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5104925A	3
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5100461A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	AP514925A	1
Caelo	Alfatradiol	511211	1
carlo	Alfatradiol	10319903	1
Caelo	Alfatradiol	10319904	1
Caelo	Alfatradiol	11061001	1
Caelo	Alfatradiol	10319909	1
Caelo	Alfatradiol	111161607	1
Caelo	Alfatradiol	11161805	6
Caelo	Alfatradiol	11161807	4
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	1
Fagron	Alfatradiol	11D07-N19	1
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	3
Fagron	Alfatradiol	11K25-N01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Alfatradiol	12164201	6
Caelo	Alfatradiol	12164207	8
Fagron	Alfatradiol	12D19-N03	8
Euro OTC	Alfatradiol	121696	1
Caelo	Alfatradiol	12H29N05	1
Phoenix	Alfatradiol	12D19-N03	1
Fagron	Alfatradiol	12L10-N08	1
Fagron	Alfatradiol	12L19-No8	1
Caelo	Alfatradiol	13130806	1
Caelo	Alfatradiol	13130808	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-No6	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32-290741	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP9374-2/10A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP9374-3/11A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	ap9374311a	1
Caelo	Alfatradiol	11061004	1

- 46 601 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 221 Chargen von 673 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 *Alfatradiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Alfatradiol* 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	71 218
Typ B	0	190	0	73 762
Typ C	0	152	9	46 601

Die Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,4099 % (> 92,5466 %)

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
20292	20940	6,05	32,97
20940	20940	0,00	33,08
21476	20940	7,63	32,24
21477	20940	7,79	31,59
21714	21714	0,00	27,60
22511	22511	0,00	34,14

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allantoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20079-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Allantoin; Allantoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin* 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 *Allantoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Allantoin	91749379	20079	40	F 2009 000 959
Fagron	Allantoin	13I03-B05	21216	40	20130927
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625	40	20140718
Euro OTC	Allantoin	1609012	22750	40	20161006*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625 [†]	20
Caelo	Allantoin	162289	22756	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 66 *Apo-Ident*-Kunden aus 57 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	3091301	1
Caelo	Allantoin	10064012	1
Caelo	Allantoin	10064015	1
Caelo	Allantoin	5051402	1
Caelo	Allantoin	10064008	1
Caelo	Allantoin	10318304	2
Caelo	Allantoin	10318305	1
Caelo	Allantoin	10318312	1
Caelo	Allantoin	1113E-01087	1
Caelo	Allantoin	10318313	2
Caelo	Allantoin	11247504	6
Anzag	Allantoin	10318315	1
Caelo	Allantoin	11247510	4
Caelo	Allantoin	11247511	1
Noweda	Allantoin	11J11-N11	4
Caelo	Allantoin	12251501	8
Caelo	Allantoin	1225101	1
Caelo	Allantoin	12251502	2
Caelo	Allantoin	12251505	11
Caelo	Allantoin	12251509	1
Caelo	Allantoin	12251510	11
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374403	10
Caelo	Allantoin	12374404	2
Caelo	Allantoin	12374407	4
Caelo	Allantoin	12374409	13
Caelo	Allantoin	12374414	3
Caelo	Allantoin	12374415	9
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374416	1
Caelo	Allantoin	12374417	1
Caelo	Allantoin	12374418	1
Caelo	Allantoin	12374423	1
Caelo	Allantoin	12374422	1
Noweda	Allantoin	12B09-N08	2
Fagron	Allantoin	12B09-N09	1
Caelo	Allantoin	12bo9-no8	1
Fagron	Allantoin	12C30-N04	1
Noweda	Allantoin	13A21-N07	5
Fagron	Allantoin	13I03-B05-289430	1
Fagron	Allantoin	13G16-N07	6
Euro OTC	Allantoin	140104601	1
Euro OTC	Allantoin	1401046-01	5
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	6
Caelo	Allantoin	14247602	3
Caelo	Allantoin	14247609	1
Caelo	Allantoin	15220006	3
Caelo	Allantoin	15220007	1
Caelo	Allantoin	15220012	3
Caelo	Allantoin	2713431	1
Caelo	Allantoin	15275302	1
Caelo	Allantoin	20071202	1
Caelo	Allantoin	24061401	1
Caelo	Allantoin	20140612-15	1
Caelo	Allantoin	81542358	4
Fagron	Allantoin	K93403115	1
Caelo	Allantoin	12374401	1
Caelo	Allantoin	12251511	1
Caelo	Allantoin	4908E-01087	1

- 46 601 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 232 Chargen von 673 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 *Allantoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Allantoin* 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	71 458
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	158	3	46 601

Die Substanz/Substanzgruppe *Allantoin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,1366 % (> 96,2733 %)

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
20079	20079	0,00	43,89
21216	22750	10,73	43,47
21625	22750	9,37	43,06
22750	22750	0,00	42,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allopurinol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22243-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Allopurinol; Allopurinolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol* 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 *Allopurinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	22243	40	AR-16-FG-004367-01
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	22345	40	20140611

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 53 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	22243 [†]	20
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	22345 [†]	20
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	entfällt	13

- 73 899 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Allopurinol*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Allopurinol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Allopurinol* 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	71 538
Typ B	0	53	0	73 899
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 88,6792 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22243	22243	0,00	102,24
22345	22243	2,82	99,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20433-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat; alpha-Tocopherolum aceticum siccatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* 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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1110021-02	20907	40	20120104
Fagron	alpha-Tocopherol...	13H30-B02-287169	21609	40	AR-15-FG-006388-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1305032-01	21680	40	AR-15-FG-001194-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1507001	21842	40	0000010503
Fagron	alpha-Tocopherol...	14B03-B04-295113	21959	40	20140224
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1603046	22543	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bulk Medicines & Pharma...	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	2009060301	20433	40
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	13H30-B02-287169	21609 [†]	20
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-01	21680 [†]	20
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1507001	21842 [†]	20
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	14B03-B04-295113	21959 [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 14 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-01	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1110021-02	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-02	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1406013-01	3
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1406013-03	3
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1110021-01	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	7120	1
BMP	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	2011052301	1

- 46 748 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* 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	71 378
Typ B	0	80	40	73 832
Typ C	0	10	4	46 748

Die Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20907	21680	5,00	35,09
21609	21609	0,00	28,96
21680	21680	0,00	34,16
21842	21842	0,00	29,63
21959	21680	4,77	38,60
22543	22543	0,00	30,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ambroxolhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20742-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ambroxolhydrochlorid; Ambroxoli hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* 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 *Ambroxolhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	11110008-01	20742	40	1401146
Fagron	Ambroxolhydrochl. ...	13I24-N02	21230	40	20131017
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1311032-01	21244	40	20131219
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1509032	21942	40	20151027*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1601008	22298	40	20160119*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1602015	22347	40	20160217*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1604035	22550	40	20160428*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032	21942 [†]	20
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1601008	22298 [†]	20
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015	22347 [†]	20
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	161996	22636	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002	22800	40

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chem & Pharma	Ambroxolhydrochlorid	AXL0361201310	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1311032-01	1
EuroTOC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	12K12-N02	1
Euro/Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Ambroxolhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ambroxolhydrochlorid* 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	71 338
Typ B	0	140	0	73 812
Typ C	0	5	0	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20742	20742	0,00	38,01
21230	22347	3,52	38,41
21244	22347	3,04	38,05
21942	21942	0,00	39,81
22298	22298	0,00	38,09
22347	22347	0,00	37,49
22550	22550	0,00	38,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Amiloridhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21879-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Amiloridhydrochlorid; Amiloridi hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid* 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 *Amiloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amiloridhydrochl. ...	13J08-B04-288620	21879	40	AR-16-FG-008919-01
Fagron	Amiloridhydrochl. ...	13J08-B04-304547	22339	40	20131024

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04-288620	21879 [†]	20
Fagron	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04-304547	22339 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Amiloridhydrochlorid*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Amiloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Amiloridhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21879	21879	0,00	47,99
22339	21879	7,13	43,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Amphotericin B**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20933-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Amphotericin B; Amphotericinum B

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* 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 *Amphotericin B* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-02	20933	40	1403224
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21338	40	1508271
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21951	40	20130911

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 32 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21951 [†]	20
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-03	entfällt	12

- 73 920 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Amphotericin B*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Amphotericin B* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Amphotericin B* 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	71 498
Typ B	0	32	0	73 920
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20933	20933	0,00	18,58
21338	21338	0,00	25,72
21951	21338	1,24	26,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Arginin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20391-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Arginin; Argininum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Arginin* 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 *Arginin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Arginin	L11070165	20391	40	AR-12-FG-007764-01
Fagron	Arginin	13J28-B02	21226	40	AR-15-FG-008045-01
Euro OTC	Arginin	L1405020-01	21712	40	20140620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Arginin	10H11-N05	20416	40
Fagron	Arginin	11H01-N05	20435	40
Euro OTC	Arginin	L1405020-01	21712 [†]	20
Euro OTC	Arginin	1604003	22514	40
Euro OTC	Arginin	1608031	22801	40

- 73 772 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 33 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arginin	1410018-01	1
Fagron	Arginin	14B25-B04	2
Euro OTC	Arginin	1604003-01	1
Euro OTC	Arginin	L1405020-01	4
Euro OTC	Arginin	L1503033-01	3
Euro OTC	Arginin	L1410018-01	2
Euro OTC	Arginin	L1510019-01	1
Euro OTC	Arginin	L1311033-01	2
Fagron	Arginin	13I24-N01	1
Fagron	Arginin	13F14-N02	2
Fagron	Arginin	13/24-N01	1
Phönix 17.09.12	Arginin	1110017-01	1
Euro OTC	Arginin	L1102030-01	2
Euro OTC	Arginin	L1206006-01	2
Euro OTC	Arginin	L1209035-01	1
Euro OTC	Arginin	L1302006-01	3
Fargon	Arginin	121429	1
Fagron	Arginin	12C21-N04	2
Fagron	Arginin	13J28-B02-290463	1

- 46 729 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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 *Arginin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Arginin* 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	71 498
Typ B	0	180	0	73 772
Typ C	0	33	0	46 729

Die Substanz/Substanzgruppe *Arginin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 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
20391	20391	0,00	45,58
21226	21226	0,00	43,47
21712	20391	5,09	42,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Argininhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20657-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Argininhydrochlorid; Arginini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* 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 *Argininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Argininhydrochlo...	L1103042-01	20657	40	20110325
Euro OTC	Argininhydrochlo...	L1212009-01	20964	40	1402430
Euro OTC	Argininhydrochlo...	1306023-01	21776	40	AR-15-FG-008412-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	21776 [†]	20
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1603033	22512	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03	2
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03-287766	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	2
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1407040-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1407040-02	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1506023-01	1
Fagron	Argininhydrochlorid	12C20-N08	1
Fagron	Argininhydrochlorid	12G25-N13	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B032x	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-b03-287768	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-B03-287768	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1212009-01	3

- 46 746 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Argininhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Argininhydrochlorid* 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	71 498
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	15	1	46 746

Die Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20657	21776	11,46	49,00
20964	20964	0,00	49,06
21776	21776	0,00	47,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ascorbinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20394-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ascorbinsäure; Acidum ascorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* 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 *Ascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ascorbinsäure	09306404	20394	40	AR-12-FG-009254-01
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	21229	40	1410500
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	21317	40	20121122

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hebei Welcome Pharmaceu...	Ascorbinsäure	1107411106	20430	40
Caelo	Ascorbinsäure	160569	22483	60
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	22672	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1605024	22680	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1609015	22789	40

- 73 732 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 43 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	14123809	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	1071404	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	10071418	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	12061408	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123915	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1308008-01	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	1
pharmorgana	Ascorbinsäure	1304413505	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084503	1
Caelo	Ascorbinsäure	15300002	1
Pharma Greven	Ascorbinsäure	D201503108	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17041406	1
NCPC	Ascorbinsäure	1107411106	1
Caelo	Ascorbinsäure	2061203	1
Zentiva/Alliance Health...	Ascorbinsäure	15300007	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L-1202011-02	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	11121302	1
Canea Pharma/Sanacorp	Ascorbinsäure	VC1450	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208606	2
Caelo	Ascorbinsäure	12350003	1
REWE Food Ingredients	Ascorbinsäure	11572008237103	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350005	2
Fagron	Ascorbinsäure	12/25-N04	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	28081303	1
Premium Ingredients Int...	Ascorbinsäure	2012444403	1
NE GPF	Ascorbinsäure	DY0261121205	1
Gesundform	Ascorbinsäure	L1110704	1
canea, gehe	Ascorbinsäure	VC1242	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1120454	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1202011-02	1
AmsVital GmbH	Ascorbinsäure	L1220572	1
Wepa Paulus	Ascorbinsäure	11406201	1
Caelo	Ascorbinsäure	14214404	1
Caelo	Ascorbinsäure	14044701/3	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17011404	1
Caelo	Ascorbinsäure	22101302	1
Wepa	Ascorbinsäure	261120415	1
Anzag/Gehe Balance	Ascorbinsäure	L1210232	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1230216	2

- 46 719 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 249 Chargen von 673 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 *Ascorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ascorbinsäure* 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	71 498
Typ B	0	220	0	73 732
Typ C	0	38	5	46 719

Die Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	88,3721 % (> 81,3953 %)

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
20394	20394	0,00	69,96
21229	21229	0,00	75,10
21317	21229	3,18	75,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Atropinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20653-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Atropinsulfat; Atropini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* 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 *Atropinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Atropinsulfat	11180602	20653	40	1405538
Caelo	Atropinsulfat	13173808	21088	40	1403483
Caelo	Atropinsulfat	13357405	21551	45	1504594
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719	40	1510209

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920	40	20150930
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719SI	40	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920SI	40	20150930

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 285 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 333 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719 [†]	20
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920 [†]	20
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719SI [†]	20
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920SI [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Atropinsulfat	13357405	1
Caelo	Atropinsulfat	13357403	1
Caelo	Atropinsulfat	14336807	1
Noweda	Atropinsulfat	12250403	1
Caelo	Atropinsulfat	15115201	2
Phönix	Atropinsulfat	15301607	1
fargon	Atropinsulfat	13K01-N01	1
Caelo	Atropinsulfat	12244206	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Atropinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Atropinsulfat* 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	285	0	71 333
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8947 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20653	20653	0,00	34,40
21088	21088	0,00	34,35
21551	21551	0,00	32,81
21719	21719	0,00	29,88
21920	21719	12,62	30,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bacitracin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20851-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bacitracin; Bacitracinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* 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 *Bacitracin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	13A-03-N11	20851	20	1401189
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657	40	1511741
Roth	Bacitracin	194169081	21658	40	20140508
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686	30	1503715

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898	40	20150324
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986	40	9466
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	22739	40	20160421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 368 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 290 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Bacitracin	9J30-N01	20218	40
Fagron	Bacitracin	13A-03-N11	20851 [†]	20
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657 [†]	20
Roth	Bacitracin	194169081	21658 [†]	20
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686 [†]	30
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898 [†]	20
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986 [†]	20
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657SI	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898SI	60

- 73 662 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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-

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 33 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	11E23-N10	1
Fagron	Bacitracin	11/17-N01	1
Fagron	Bacitracin	11J17-N01	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290643	2
Fagron	Bacitracin	13B25-B01	1
Fagron	Bacitracin	12G12-N17	1
Fagron	Bacitracin	13D26-N08	1
Fagron	Bacitracin	13A03-N11	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03	2
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	6
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-303425	1
Caelo	Bacitracin	15080605	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-333424	1
Fagron	Bacitracin	28051509	1
Fagron	Bacitracin	211531	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06	1
Fagron/Phönix	Bacitracin	15C12-B06-312975	1
Fagron	Bacitracin	31071503	1
Fagron	Bacitracin	C2280017	2
Phönix Gotha	Bacitracin	C2280010	1
Fagron	Bacitracin	13C13-N10	1
Fagron	Bacitracin	700193-0001	1

- 46 729 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 264 Chargen von 673 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 *Bacitracin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bacitracin* 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	250	0	71 368
Typ B	0	253	37	73 662
Typ C	0	29	4	46 729

Die Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,2414 % (> 86,2069 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	87,8788 % (> 78,7879 %)

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
20851	20851	0,00	24,29
21657	21657	0,00	24,71
21658	21986	3,96	26,37
21686	21686	0,00	22,53
21898	21986	4,33	25,68
21986	21986	0,00	25,03
22739	21986	8,04	26,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Beclometasondipropionat, wasserfreies
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21046-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beclometasondipropionat, wasserfreies; Beclometasoni dipropionas anhydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies* 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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Beclometasondipr...	13I05-N03	21046	40	1511689
Fagron	Beclometasondipr...	13E02B40293328	21554	40	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr...	1203022-03	21634	25	1509281
Fagron	Beclometasondipr...	13E02-B40-296353	21977	40	20140508

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Beclometasondipr...	1203022-03	21995	40	20120424
Fagron	Beclometasondipr...	13E02-B40-296353	21977SI	20	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr...	1203022-03	21995SI	19	20120424

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 224 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 394 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 133 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	11C01-N03	20293	40
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was...	1203022-03	21634 [†]	35
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	13E02-B40-296353	21977 [†]	20
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was...	1203022-03	21995 [†]	20
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	13E02-B40-296353	21977SI [†]	9
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was...	1203022-03	21995SI [†]	9

- 73 819 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 36 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13/05-N03	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	1203022-03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-293327	4
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-293328	2
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	14D04-B04-302336	3
Caelo	Beclometasondipropionat, was. ...	13I05-N03	3
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-296354	2
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-296353	1
fragon	Beclometasondipropionat, was. ...	700721-0004	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	14D04-B04302336	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13I05N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	C0783/112020	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	11F28-N02	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	C0783111020	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	1203022-01	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	12D12-N03	5
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	12G04-N11	3
Caelo	Beclometasondipropionat, was. ...	12G04-n11	1

- 46 726 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 268 Chargen von 673 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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Beclometasondipropionat, wasserfreies* 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	224	0	71 394
Typ B	0	118	15	73 819
Typ C	0	32	4	46 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3214 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	88,7218 % (> 86,4662 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	88,8889 % (> 80,5556 %)

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
21046	21046	0,00	13,40
21554	21634	4,20	12,33
21634	21634	0,00	12,38
21977	21046	7,52	12,37
21995	21634	6,48	12,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20211-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzocain; Benzocainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* 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 *Benzocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzocain	10K02-N01	20211	40	AR-12-FG-002996-01
Caelo	Benzocain	12341904	20843	40	1411055
Fagron	Benzocain	12E04-N06	21083	40	20120607
Caelo	Benzocain	13213509	21563	40	20130726

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Benzocain	10K02-N01	20219	40
Caelo	Benzocain	13213509	21563 [†]	20
Caelo	Benzocain	161740	22641	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 94 Spektren von 64 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzo-cain*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzocain	11K08-B40	3
Caelo	Benzocain	13213502	6
Fagron	Benzocain	12H10-N06	6
Caelo	Benzocain	12341904	7
Fagron	Benzocain	400313	1
Caelo	Benzocain	5021401	1
Caelo	Benzocain	6031501	1
Caelo	Benzocain	10072603	1
Caelo	Benzocain	1012ben	1
Fagron	Benzocain	11/22-N3	1
Fagron	Benzocain	11/22-N03	1
Caelo	Benzocain	11127506	1
Fagron	Benzocain	10K02-N01	1
Caelo	Benzocain	11127508	2
Fagron	Benzocain	104210-0001	1
Caelo	Benzocain	11305206	1
Fagron	Benzocain	11I22-N03	1
Fargon/Sana	Benzocain	11K08-290049	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291840	1
Fagron	Benzocain	11k08-b40-291841	1
Fagron	Benzocain	11K08B40290050	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291841	3
Caelo	Benzocain	12115007	4
Caelo	Benzocain	12115008	2
Caelo	Benzocain	12115011	3
Fagron	Benzocain	12E04-N06	9
Caelo	Benzocain	12341906	1
Caelo	Benzocain	1313509	1
Caelo	Benzocain	13213509	6
Sanacorp	Benzocain	13213506	1
Caelo	Benzocain	13213516	1
Phönix	Benzocain	13F06-N10	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02	2
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294100	1
Caelo	Benzocain	14277502	2
Caelo	Benzocain	15227302	2
Fagron	Benzocain	15227307	3
Fagron	Benzocain	14G02-B01-310324	1
Caelo	Benzocain	24081212	1
Caelo	Benzocain	15227314	1
Caelo	Benzocain	3784947	1
Caelo	Benzocain	19031301	1
Fagron	Benzocain	4413E-01118	1
Fagron	Benzocain	BZ-27/1112	1
Caelo	Benzocain	91062169	1
Fagron	Benzocain	BZ-08/11-12	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02297505	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04	1

- 46 668 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 240 Chargen von 673 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 *Benzocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzocain* 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	71 458
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	84	10	46 668

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	89,3617 % (> 86,1702 %)

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
20211	20211	0,00	82,37
20843	20843	0,00	95,11
21083	20211	23,79	86,42
21563	20843	18,48	96,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoessäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20041-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoessäure; Acidum benzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* 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 *Benzoessäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzoessäure	09B25-N03	20041	30	I 2009 000 348
Caelo	Benzoessäure	13391310	21458	40	20131216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 548 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 63 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Benzoessäure	9B25-N03	20041 [†]	3
Caelo	Benzoessäure	13391310	21458 [†]	20
Caelo	Benzoessäure	15084614	22664	40

- 73 889 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzoessäure	1339120	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzoessäure	13391310	1
Caelo	Benzoessäure	15084603	2
Caelo	Benzoessäure	13391320	1
Caleo/Phoenix	Benzoessäure	15084607	1
Caelo	Benzoessäure	15084701	1
Gatt-Koller / Phoenix	Benzoessäure	2992/07131314	2
Phönix	Benzoessäure	13074605	4
Caelo	Benzoessäure	10156104	1
Caelo	Benzoessäure	13074610	2
Caelo	Benzoessäure	90179109	1

- 46 745 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 277 Chargen von 673 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 *Benzoessäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzoessäure* 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	71 548
Typ B	0	63	0	73 889
Typ C	0	15	2	46 745

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,4762 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20041	20041	0,00	86,84
21458	20041	7,82	85,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzydaminhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20624-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzydaminhydrochlorid; Benzydamini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* 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 *Benzydaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzydaminhydroc...	12D26-N14	20624	40	1402328
Fagron	Benzydaminhydroc...	14I30-B04-300713	21699	30	AR-15-FG-015977-01
Fagron	Benzydaminhydroc...	15I17-B02-315060	22268	40	20151211

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 35 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14I30-B04-300713	21699 [†]	15
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02-315060	22268 [†]	20

- 73 917 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12C20-N02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14B25-B01-294054	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-303068	1
FARGON	Benzydaminhydrochlorid	13h19-n06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12j10-n03	1

- 46 754 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Benzydaminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzydaminhydrochlorid* 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	71 508
Typ B	0	35	0	73 917
Typ C	0	8	0	46 754

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 82,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20624	20624	0,00	31,34
21699	21699	0,00	34,97
22268	20624	4,48	32,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20483-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betainhydrochlorid; Betaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid* 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 *Betainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betainhydrochlorid	12A03-N08	20483	40	20120104
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	20969	40	1402684

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1305027-01	2
Fagron	Betainhydrochlorid	13G29-B02-294870	1
Fagron	Betainhydrochlorid	15121401	1
Fagron	Betainhydrochlorid	12C20-N09	1
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1202008-01	1
Fagron	Betainhydrochlorid	24091301	1
Gatt-Koller	Betainhydrochlorid	2970/07102910	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Betainhydrochlorid*-mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betainhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20483	20969	10,59	77,12
20969	20969	0,00	77,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betain-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20498-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betain-Monohydrat; Betainum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* 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 *Betain-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betain-Monohydrat	11117715	20498	40	20110518
Caelo	Betain-Monohydrat	12336602	20991	40	1403327
Fagron	Betain-Monohydrat	14I26-B06-309878	21956	40	20141212

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betain-Monohydrat	14I26-B06-309878	21956 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betain-Monohydrat	14A14-B02-292983	1
Caelo	Betain-Monohydrat	4312172831	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Betain-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betain-Monohydrat* 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	71 498
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20498	20991	4,34	47,45
20991	20991	0,00	47,91
21956	20991	2,77	48,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betamethason, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20943-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betamethason, mikronisiert; Betamethasonum, micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* 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 *Betamethason, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethason, mi...	12D26-N08	20943	40	1402096
Fagron	Betamethason, mi...	13H08-N06	21579	40	1411037
Fagron	Betamethason, mi...	11H31-B06-288219	22493	40	1608324

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11B18-N14	20271	30
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11B18-N14	20276	30
Fagron	Betamethason, mikronisiert	13H08-N06	21579 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11H31-B06-288217	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12J01-N02	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296164	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14c13-bo2-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-305561	1
BASF/Phönix	Betamethason, mikronisiert	ZBtBY13004	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9J26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9071304	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	3
Caelo	Betamethason, mikronisiert	120104/13	1
Anzag 5.06.2012	Betamethason, mikronisiert	11K14-N02	1
Gehe 07.10.13	Betamethason, mikronisiert	1201-No2	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	4
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26N08	1
Fiebig	Betamethason, mikronisiert	12J01-120301-m1	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
gehe 11.06.2013	Betamethason, mikronisiert	M-X01-111201-m1	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	M-X01-120301m1	1
Unisan	Betamethason, mikronisiert	Retest09K25-N13	1

- 46 733 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 267 Chargen von 673 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 *Betamethason, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betamethason, mikronisiert* 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	71 498
Typ B	0	69	11	73 872
Typ C	0	18	11	46 733

Die Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	86,2500 % (> 82,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	62,0690 % (> 51,7241 %)

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
20943	20943	0,00	16,66
21579	21579	0,00	18,38
22493	22493	0,00	15,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betamethasondipropionat, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20930-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasondipropionat, mikronisiert; Betamethasoni dipropionas micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* 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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethasondipr...	13I17-N05	20930	40	1401377
Fagron	Betamethasondipr...	13I17-N05	20952	80	20130926
Caelo	Betamethasondipr...	13372501	21250	40	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366	40	20130730

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21367	35	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr...	1311023-01	21716	40	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr...	1601034	22372	30	20160204*
Caelo	Betamethasondipr...	13372501	21250SI	30	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366SI	31	20130730
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21367SI	40	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr...	1311023-01	21716SI	30	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr...	1601034	22372SI	30	20160204*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 466 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 152 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 156 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	10K09-N06	20256	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1311023-01	21716 [†]	20
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1601034	22372 [†]	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372501	21250SI [†]	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236803	21366SI [†]	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236803	21367SI [†]	20
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1311023-01	21716SI [†]	16
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1601034	22372SI [†]	15

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B*

- 73 796 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 172 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	12
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1305041-01	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-01	6
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	131102301	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1311023-01	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1311023-02	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	1317-N05	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236802	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236801	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236803	1
Phoenix 03.04.20147	Betamethasondipropionat, mik...	13236805	6
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	13372501	4
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik...	13236806	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372514	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372503	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372504	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372516	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372515	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13I17-N05	11
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13J16-B01-291844	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13J16-B01-291845	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	140507	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	14C03-B06-296837	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1503003-02	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	150300302	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1503003-01	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163301	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163302	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163303	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15163304	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	15H25-B06-313088	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	160103401	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1601034-01	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	2109DM0B00111322	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	Co0044/1A15020	1
Phönix Gotha	Betamethasondipropionat, mik...	11/02-N01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	11K28-N10	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	11I02-N01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	9J05-N09	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	11D26-N06	2

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	10E19-N03	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114501	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114507	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114506	1
Phönix 05.12.12	Betamethasondipropionat, mik...	12114505	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik...	12114509	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114511	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114513	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	12827-N08	1
Bombastus	Betamethasondipropionat, mik...	12B27N08	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	12B27-N08	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	12C21-N13	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023001	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023002	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13023004	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023005	8
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-02	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1303006/01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1305041-02	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13125701	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	13125702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13125703	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13 17-N050632/1870	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1325702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	18121306	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	2313A-03644	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	130541-01	1

- 46 590 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 220 Chargen von 673 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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betamethasondipropionat, mikronisiert* 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	466	0	71 152
Typ B	0	146	10	73 796
Typ C	0	151	21	46 590

Die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,7124 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	93,5897 % (> 91,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	87,7907 % (> 86,0465 %)

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
20930	20930	0,00	11,66
20952	21250	3,65	11,26
21250	21250	0,00	10,97
21366	22372	5,82	14,09
21367	20930	4,74	14,01
21716	21716	0,00	8,85
22372	22372	0,00	11,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betamethasonvalerat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20026-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasonvalerat; Betamethasoni valeras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* 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 *Betamethasonvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasonvale...	82806109	20026	30	I 2009 000 283
Fagron	Betamethasonvale...	12K07-N23	20887	39	20121119
Euro OTC	Betamethasonvale...	1208014-01	20920	40	20120928
Caelo	Betamethasonvale...	13091213	21215	40	20130506

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethasonvale...	13K29-B32-288243	21566	40	20131210
Caelo	Betamethasonvale...	13225507	21588	40	20130821
Euro OTC	Betamethasonvale...	1406019-01	21645	40	20140725
Fagron	Betamethasonvale...	13K05-B08-292651	21674	40	1511154
Euro OTC	Betamethasonvale...	1510037	22249	40	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1510037	22249SI	20	20151215*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 369 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 249 Spektren aus insgesamt 1480 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 184 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288243	21566 [†]	20
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	21588 [†]	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	21645 [†]	20
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292651	21674 [†]	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	22249 [†]	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	22249SI [†]	10
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716SI	34

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73768 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

- 751 Spektren von 208 *Apo-Ident*-Kunden aus 201 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	12003403	13
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-03	6
Caelo	Betamethasonvalerat	8081502	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	16
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07-N23	8
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07N23	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-04	8
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13091203	11
Caelo	Betamethasonvalerat	13091205	12
Gehe 13.02.14	Betamethasonvalerat	13091210	7
Phönix	Betamethasonvalerat	13091209	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13091212	8
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	13091213	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039-01	18
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131103901	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225502	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13225503	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13225504	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13225505	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225508	8
Caelo	Betamethasonvalerat	13225509	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225515	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13225516	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	42
Fagron	Betamethasonvalerat	13D03-N07	50
Herbasinica	Betamethasonvalerat	13g19-n01	2
Hirsch	Betamethasonvalerat	13G19-No1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-092652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292647	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32288243	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32	4
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-28824	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288244	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B12-288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288246	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	13
Caelo	Betamethasonvalerat	13K29B32288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288248	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288250	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	13117-B08-292649	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14031407	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601901	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-02	9
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601903	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-03	6
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601902	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188602	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188604	4
Caelo	Betamethasonvalerat	14188603	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14188619	1
caesar&lorenz,phönix	Betamethasonvalerat	14188606	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188610	1
Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	146019-02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188617	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	14188608	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19B02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292648	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292646	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	7
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296169	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296172	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296173	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309518	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296175	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309521	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302683	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14h28-b01-302865	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302866	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-305470	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317428	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075802	6
Caelo	Betamethasonvalerat	15075803	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15075804	3
Caelo	Betamethasonvalerat	150758036	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075809	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075810	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15075812	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037-01	5
Caelo	Betamethasonvalerat	15262603	6
Caelo	Betamethasonvalerat	15262602	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262604	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15262607	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15824-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	6
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307015	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314882	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319832	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	2
Gehe	Betamethasonvalerat	1712E-01181	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18071403	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV019/0514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	292652	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2014Q1181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Caelo	Betamethasonvalerat	C0073/1	3
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/115040	3
Caelo	Betamethasonvalerat	NT0597M	2
Caelo	Betamethasonvalerat	10296705	2
Fagron	Betamethasonvalerat	612211181	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296701	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-01	6
Caelo	Betamethasonvalerat	1108045-03	17
Euro/Gehe	Betamethasonvalerat	1108045-02	5
Caelo	Betamethasonvalerat	1113	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131905	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11131902	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131906	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	11131914	5
Caelo	Betamethasonvalerat	11131917	5
Fagron	Betamethasonvalerat	11E18-N03	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1131914	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11K18-N09	5
Caelo	Betamethasonvalerat	12003404	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12003405	10
Caelo	Betamethasonvalerat	12003406	6
Gehe	Betamethasonvalerat	12003409	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12003407	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003410	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003411	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801401	2
GEHE	Betamethasonvalerat	1208014-02	11
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801402	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120812-02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229802	5
Caelo	Betamethasonvalerat	12229804	4
Caelo	Betamethasonvalerat	12229805	9
Caelo	Betamethasonvalerat	12229806	6
Caelo	Betamethasonvalerat	12229808	12
Phönix	Betamethasonvalerat	12229807	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229809	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229810	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229811	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12229812	11
Caelo	Betamethasonvalerat	12229813	3
Noweda	Betamethasonvalerat	12229832	1
Großhandel	Betamethasonvalerat	12B028-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12B28-N01	18
Fagron	Betamethasonvalerat	12G09-N07	29
FARGON	Betamethasonvalerat	12g09-n07	3
Sanacorp	Betamethasonvalerat	13091201	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091204	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091206	3
Alliance Health 06.02.2...	Betamethasonvalerat	13091207	6
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091211	4
Fagron	Betamethasonvalerat	13d03-n07	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18121206	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-29617	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20101012-1	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2507211181	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	30051201	1
Caelo	Betamethasonvalerat	2x12229813	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2B28-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3110031	1
Fiebig 27.06.13 EK47,81	Betamethasonvalerat	B9/131	1
Caelo	Betamethasonvalerat	B03041205	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS2072M	2
Anzag	Betamethasonvalerat	11K18N09	1
Eigenherstellung	Betamethasonvalerat	9070313	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1203403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801403	1
Caelo	Betamethasonvalerat	210112	1
Fagron	Betamethasonvalerat	90616-2	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Betamethasonvalerat	10296715	1
PHOENIX am 05.07.2012	Betamethasonvalerat	1008012-03	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	10296707	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804503	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11k18-n09	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003402	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11B21-N02	1
FARGON	Betamethasonvalerat	12b28-n01	1
agron/Krieger	Betamethasonvalerat	12B2B-N01	1
FARGON	Betamethasonvalerat	12111-n01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19N01	1
Symbiotica	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3110025	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	3313U-01181	1
Phönix	Betamethasonvalerat	BV-BLT186/0512	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NR1545M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NP1351M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS0706M	1

- 46 011 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 091 Chargen von 673 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 *Betamethasonvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betamethasonvalerat* 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	369	0	71 249
Typ B	0	184	0	73 768
Typ C	0	730	21	46 011

Die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,3740 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,7391 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,2037 % (> 96,8043 %)

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
20026	20026	0,00	27,87
20887	22249	7,60	30,81
20920	22249	9,89	36,04
21215	22249	4,32	34,10
21566	22249	7,23	33,19
21588	20026	10,37	25,21
21645	22249	5,92	29,35
21674	21674	0,00	32,05
22249	22249	0,00	31,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bifonazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20810-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bifonazol; Bifonazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* 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 *Bifonazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	20810	40	1312397
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	20820	40	20120807
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	21631	40	20140220
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253	40	20151203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Bifonazol	11A13-N13	20274	30
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	21631 [†]	20
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253 [†]	20
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253SI	60

- 73 822 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 15 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bifonazol	11071202	1
Fagron	Bifonazol	11F20-N06	1
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	2
Euro OTC	Bifonazol	1206027-02	1
Fagron	Bifonazol	12E29-N03	3
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	1
Fagron	Bifonazol	13G10-N02	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-300541	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-306783	2
Caelo	Bifonazol	15152701	2

- 46 747 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Bifonazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bifonazol* 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	71 458
Typ B	0	130	0	73 822
Typ C	0	15	0	46 747

Die Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20810	20810	0,00	34,90
20820	22253	8,30	33,42
21631	22253	3,22	38,76
22253	22253	0,00	35,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Biotin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20414-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Biotin; Biotinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* 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 *Biotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Biotin	10I17-N08	20414	40	AR-12-FG-008445-01
Fagron	Biotin	13K29-N02	21221	40	20131204
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632	40	20140404
Euro OTC	Biotin	1508030	21904	40	20150925*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632 [†]	20
Euro OTC	Biotin	1508030	21904 [†]	20
Euro OTC	Biotin	1603017	22507	40

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Biotin	1111039-02	2
Caelo	Biotin	12A23-N03	2
Euro OTC	Biotin	1111039-03	1
EuRho	Biotin	111039-01	1
Fagron	Biotin	12111302	1
Euro OTC	Biotin	3021501	1
Euro OTC	Biotin	2041517	1
Fagron	Biotin	12C14-N01	2
Euro OTC	Biotin	1301026-01	3
Caelo	Biotin	13K29-N02	3
Euro OTC	Biotin	1402028-01	2
Euro OTC	Biotin	1411047-01	1
Euro OTC	Biotin	1111039-01	1
Fagron	Biotin	1017-N08	1
Fagron	Biotin	14d04-b07-292963	1
Euro OTC	Biotin	28071506	1
Fagron	Biotin	13081203	1
Fagron	Biotin	13111202	1
Fagron	Biotin	20110634	1

- 46 735 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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 *Biotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Biotin* 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	71 458
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	27	0	46 735

Die Substanz/Substanzgruppe *Biotin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 77,7778 %)

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
20414	20414	0,00	67,97
21221	20414	6,00	66,79
21632	21904	3,12	68,94
21904	21904	0,00	68,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bismutgallat, basisches**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21252-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bismutgallat, basisches; Bismuthi subgallas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* 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 *Bismutgallat, basisches* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bismutgallat, ba...	13179105	21252	40	1412254
Caelo	Bismutgallat, ba...	13179105	21553	40	20130701
Fagron	Bismutgallat, ba...	15B02-B04-309481	22597	40	20150226

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Bismutgallat, basisches	zu erfassen	20466	40
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	21553 [†]	20
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	22598	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 124 Spektren von 78 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sanacorp	Bismutgallat, basisches	13/1818B13-292057	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172409	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13294098	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179101	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179111	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318-b13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318b13292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13 18-B13-294098	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B13294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13K08-N03	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	14224103	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080602	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13B07303639	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07-303639	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200904	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080603	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080606	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200905	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520910	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02B04304413	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304413	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038308	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	23121410	1
Phoenix, Jembke	Bismutgallat, basisches	10135101	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2414E-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10D23-N05	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205703	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012006724	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	10H31-N01	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1127203	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	11F15-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	2
Phönix	Bismutgallat, basisches	12-13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12166901	2
Gehe	Bismutgallat, basisches	12172401	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	1217240	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172402	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-no3	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-n03	1
Anzag	Bismutgallat, basisches	12e16-n03	1
Klenk	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	12K26-N01	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	11
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13E21-N03	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2010002685	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012000059	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015005560	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	5208I-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	81297468	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	8129768	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	411092-3-P	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292058	1

- 46 638 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 223 Chargen von 673 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 *Bismutgallat, basisches* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bismutgallat, basisches* 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	118	2	71 498
Typ B	0	48	52	73 852
Typ C	0	104	20	46 638

Die Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* 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 % (> 99,9886 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	48,0000 % (> 45,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	83,8710 % (> 81,4516 %)

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
21252	21252	0,00	140,05
21553	21252	7,50	140,72
22597	21252	9,87	140,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Borsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20182-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Borsäure; Acidum boricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* 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 *Borsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Borsäure	09L21-N08	20182	40	AR-12-FG-002702-01
Fagron	Borsäure	13I04-N06	21228	40	20130920
Caelo	Borsäure	14133119	21804	40	20140509

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 30 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Borsäure	9L21-N08	20182 [†]	10
Caelo	Borsäure	14133119	21804 [†]	20

- 73 922 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Borsäure	2808A-01019	1
Caelo	Borsäure	14133119	1
Caelo	Borsäure	812Q-01018	1
Fagron	Borsäure	13I04-N06	1
Caelo	Borsäure	11D13-N08	1
Caelo	Borsäure	10227913	1
Caelo	Borsäure	12260537	1
Caelo	Borsäure	14133113	1
Caelo	Borsäure	14095202	1
Fagron	Borsäure	14133101	1
Fagron	Borsäure	14B07-B02-295752	1
Caelo	Borsäure	9324036	1
Fagron	Borsäure	11d13-n08	1
Caelo	Borsäure	12238901	1
Caelo	Borsäure	12260502	1
Caelo	Borsäure	12260507	1
Fagron	Borsäure	12f01-n08	1
Caelo	Borsäure	1234	1

- 46 742 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 270 Chargen von 673 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 *Borsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Borsäure* 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	71 498
Typ B	0	30	0	73 922
Typ C	0	20	0	46 742

Die Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20182	20182	0,00	52,74
21228	20182	10,76	52,58
21804	20182	13,65	52,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Budesonid, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20569-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Budesonid, mikronisiert; Budesonidum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* 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 *Budesonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro...	11351706	20569	40	1312398
Caelo	Budesonid, mikro...	11351704	20808	30	AR-15-FG-005286-01
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1311022-01	21620	40	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1604018	22537	40	20160509*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro...	161431	22627	40	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro...	15344004	22649	40	20151116
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1311022-01	21620SI	25	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1604018	22537SI	23	20160509*
Caelo	Budesonid, mikro...	161431	22627SI	25	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro...	15344004	22649SI	30	20151116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 333 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 285 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 72 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	20800	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	21620 [†]	20
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	21620SI [†]	12

- 73 880 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 64 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295108	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295109	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295111	3
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295106	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1305004-01	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13H22-N03	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071702	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	140711707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071706	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071713	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071716	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1471707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071717	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071714	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09291366	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09-291366	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-297926	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301972	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173803	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173806	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173811	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173812	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344003	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27B10	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308322	1
Bombastus	Budesonid, mikronisiert	21100M1A0021321	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175014	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351707	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295103	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12G23-N01	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12J29-N05	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13A07-N09	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	21100M1	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351703	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295110	1

- 46 698 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 247 Chargen von 673 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 *Budesonid, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Budesonid, mikronisiert* 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	333	0	71 285
Typ B	0	72	0	73 880
Typ C	0	64	0	46 698

Die Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,1982 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 91,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 90,6250 %)

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
20569	20569	0,00	35,16
20808	20808	0,00	38,06
21620	20808	6,24	35,60
22537	22537	0,00	31,70
22627	22627	0,00	29,86
22649	22627	5,38	35,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Butylhydroxytoluol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21307-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; Butylhydroxytoluenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* 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 *Butylhydroxytoluol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	21307	40	20131105
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	21355	40	AR-15-FG-007846-02
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	21911	40	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22281	40	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22350	40	20150529

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131002	20282	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	21911 [†]	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22281 [†]	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22350 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 97 Spektren von 67 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	7031403	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382309	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354609	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	143004502	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354611	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300501	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300502	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300505	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	15094501	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172101	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172105	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280201	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	122080206	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280206	5
Phoenix	Butylhydroxytoluol	3111201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131006	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158201	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158204	5
Fagron	Butylhydroxytoluol	11308701	1
Anzag 24.10.12	Butylhydroxytoluol	12207004	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12207005	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	1220705	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280203	7
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382302	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382304	5
Phoenix	Butylhydroxytoluol	12382305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382307	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	2113U02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	20161112-1	1

- 46 665 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 256 Chargen von 673 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 *Butylhydroxytoluol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Butylhydroxytoluol* 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	71 418
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	92	5	46 665

Die Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,8454 % (> 91,7526 %)

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
21307	21355	4,22	24,42
21355	21355	0,00	24,33
21911	21355	2,51	22,55
22281	21355	1,56	24,13
22350	21355	1,22	23,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Butylscopolaminiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20766-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylscopolaminiumbromid; Hyoscini butylbromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* 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 *Butylscopolaminiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Butylscopolamini...	12K01-N07	20766	40	1406057
Fagron	Butylscopolamini...	12K01-N07	20897	40	20121102
Fagron	Butylscopolamini...	13K22-N03	21049	40	20131126
Fagron	Butylscopolamini...	15I09-B04_312245	21954	40	20150921
Fagron	Butylscopolamini...	15I09-B04-316806	22344	40	20150921

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 52 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04312245	21954 [†]	20
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04-316806	22344 [†]	20
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	entfällt	12

- 73 900 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Butylscopolaminiumbromid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Butylscopolaminiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Butylscopolaminiumbromid* 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	71 418
Typ B	0	52	0	73 900
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 88,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20766	20766	0,00	56,93
20897	20766	16,96	61,03
21049	20766	4,90	57,09
21954	20766	3,98	56,87
22344	20766	6,03	57,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumascorbat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20393-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumascorbat; Calcii ascorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* 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 *Calciumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumascorbat	10365208	20393	40	AR-12-FG-008408-01
Caelo	Calciumascorbat	13105624	21313	40	20130620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumascorbat	14340907	1
Euro OTC	Calciumascorbat	L1502018-01	1
Euro OTC	Calciumascorbat	L1508017-01	1
Caelo	Calciumascorbat	11159915	1
Caelo	Calciumascorbat	L1502018-02	1
Euro OTC	Calciumascorbat	L15218-2	1
Caelo	Calciumascorbat	13105608	1
Farmalabor / Farmalabor	Calciumascorbat	P1104931-000A	1
Caelo	Calciumascorbat	12097406	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Calciumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumascorbat* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20393	20393	0,00	39,19
21313	20393	6,97	43,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumcitrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20013-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumcitrat-Tetrahydrat; Calcii citras tetrahydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* 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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumcitrat-Te...	90034189	20013	60	I 2009 000 304
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1305018-01	21249	40	20130528
Caelo	Calciumcitrat-Te...	13391203	21486	40	20131205
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1509039	21931	40	20151013*
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1509039-01	22255	40	20151013

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 398 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	21320	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039	21931 [†]	20
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	22255 [†]	20
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001	22681	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 119 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	1
GEHE	Calciumcitrat-Tetrahydrat	21022141/3	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168806	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11061402	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	6
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	130501801	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391205	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-02	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-2	1
Gehe Kassel	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133303	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14020031	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177703	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16021502	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3006222	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	413031/2	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2114M1209	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1040896	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-02	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349304	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1058904	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1111036-01	5
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	5
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310407	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13031204	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	121100701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310413	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	3
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13d16-n06	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92192429	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	111103601	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349301	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349318	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349315	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349320	1
Phönix 07.03.13	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	2
Elementar	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11602007228939	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168813	1
Gehe 12.04.2013	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11K04-N09	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310402	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310406	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310403	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310411	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310417	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	133912042x	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310418	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13D16-N06	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19061315	1
Jungbunzlauer	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2012290954	1

- 46 643 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 226 Chargen von 673 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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumcitrat-Tetrahydrat* 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	208	12	71 398
Typ B	0	119	1	73 808
Typ C	0	104	15	46 643

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* 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 % (> 99,9886 %)	94,5455 % (> 93,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20013	20013	0,00	46,82
21249	21931	3,69	56,10
21486	20013	6,69	45,00
21931	21931	0,00	55,52
22255	21931	3,08	54,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumgluconat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20871-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumgluconat; Calcii gluconas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* 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 *Calciumgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumgluconat	12236502	20871	40	1401575
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	21283	40	AR-15-FG-008127-01
Caelo	Calciumgluconat	12335829	21312	40	20121121
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	21821	40	20140818

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumgluconat	1005044-01	20270	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	21821 [†]	20
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034	22699	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 54 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006-01	10
Fagron	Calciumgluconat	12/13-N04	1
Euro/Gehe	Calciumgluconat	1304012-01	6
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-02	4
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-02	2
Euro OTC	Calciumgluconat	140704102	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-292997	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-294136	1
Euro OTC	Calciumgluconat	140704101	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04	1
Caelo	Calciumgluconat	15126301	2
Euro OTC	Calciumgluconat	Ch1407041-01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumgluconat	550/03141214	1
Euro OTC	Calciumgluconat	513-Q1211	1
Fagron	Calciumgluconat	10G22-N12	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-01	3
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-02	4
Euro OTC	Calciumgluconat	115027-01	1
Caelo	Calciumgluconat	11121607	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006	1
Caelo	Calciumgluconat	12335810	1
Fagron	Calciumgluconat	12D17-N01	1
Caelo	Calciumgluconat	12335813	1
Caelo	Calciumgluconat	1235813	1
Caelo	Calciumgluconat	14085405	1
Euro OTC	Calciumgluconat	20270912-1	1
Finze	Calciumgluconat	917857359	1
Euro OTC	Calciumgluconat	Ch1304012	1

- 46 708 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 258 Chargen von 673 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 *Calciumgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumgluconat* 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	71 458
Typ B	0	90	10	73 852
Typ C	0	46	8	46 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	90,0000 % (> 87,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	85,1852 % (> 79,6296 %)

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
20871	20871	0,00	37,44
21283	21283	0,00	29,20
21312	20871	5,83	38,85
21821	21283	3,10	29,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumglycerophosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20352-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumglycerophosphat; Calcii glycerophosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* 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 *Calciumglycerophosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumglyceroph. ...	11160607	20352	40	AR-12-FG-007581-01
Caelo	Calciumglyceroph. ...	12012403	20507	40	AR-13-FG-002432-01
Caelo	Calciumglyceroph. ...	12012417	20771	40	20120131
Fagron	Calciumglyceroph. ...	13I17-N04	21234	40	20131016

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumglyceroph...	13007912	21311	40	20130124
Caelo	Calciumglyceroph...	14341007	21969	40	AR-16-FG-005932-01
Fagron	Calciumglyceroph...	15B03-B03-305050	21978	40	20150212

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	20605	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012405	20606	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	20679	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20762	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	20763	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	21969 [†]	20
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	21978 [†]	20

- 73 712 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 41 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007914	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13/17-N04	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007908	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007919	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007922	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1314000019	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	1341001	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	1431001	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341009	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18N02	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341012	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14347101	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-291642	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10B02	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296842	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12/18-N06	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03B03	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03B03305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012406	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1216000005	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12I18-N06	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007902	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	4
Gatt-Koller/Kwizda	Calciumglycerophosphat	4007/09123812	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13A18-No2	1

- 46 721 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 260 Chargen von 673 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 *Calciumglycerophosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumglycerophosphat* 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	71 338
Typ B	0	240	0	73 712
Typ C	0	39	2	46 721

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,1220 % (> 87,8049 %)

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
20352	20352	0,00	33,74
20507	20507	0,00	33,11
20771	21969	15,83	33,64
21234	21969	3,34	31,27
21311	21969	4,10	30,74
21969	21969	0,00	31,67
21978	20507	4,67	34,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumlactat-Pentahydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20745-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumlactat-Pentahydrat; Calcii lactas pentahydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* 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 *Calciumlactat-Pentahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumlactat-Pe...	12E10-N03	20745	40	20120704
Fagron	Calciumlactat-Pe...	12I12-N06	21232	40	AR-15-FG-007939-01
Caelo	Calciumlactat-Pe...	15101401	21909	40	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe...	15101405	22263	40	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe...	161313	22445	40	20160513*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	zu erfassen	20516	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101401	21909 [†]	20
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101405	22263 [†]	20
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	161313	22445 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 34 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369606	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080805	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18B04	1
Fargon/Sanacorp	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18-B04-295541	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101409	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01B05300502	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15227804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369614	2
Shop	Calciumlactat-Pentahydrat	1111001829	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369610	1
Krämer&Martin	Calciumlactat-Pentahydrat	11612009053019	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369618	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12/12-N06	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	11126-N15	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	5
Stockmeier Food	Calciumlactat-Pentahydrat	2012331885	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N01	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080802	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12E10-N03	1

- 46 728 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 266 Chargen von 673 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 *Calciumlactat-Pentahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumlactat-Pentahydrat* 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	71 418
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	33	1	46 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20745	21232	7,17	48,47
21232	21232	0,00	45,08
21909	21232	3,58	47,42
22263	21232	7,58	44,74
22445	22445	0,00	48,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumorotat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20418-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumorotat-Dihydrat; Calcii oroticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* 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 *Calciumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Calciumorotat-Di...	1000139407	20418	40	AR-12-FG-008407-01
Fagron	Calciumorotat-Di...	12L04-N07	20824	40	20121207
Fagron	Calciumorotat-Di...	13J23-N05	21227	40	20131111
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1401006-01	21245	40	1412540
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1603003	22520	40	20160329*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	20535	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	20814	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1411003	22519	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	2
Microsin Pharmorgana	Calciumorotat-Dihydrat	ORC00413	1
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	1
Pharmorgana	Calciumorotat-Dihydrat	ORC00113	1
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1203037-01	2
Pharmorgana	Calciumorotat-Dihydrat	ORC00213	1

- 46 754 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Calciumorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumorotat-Dihydrat* 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	71 418
Typ B	0	40	80	73 832
Typ C	0	8	0	46 754

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	33,3333 % (> 30,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20418	20418	0,00	63,71
20824	20418	4,21	63,65
21227	21245	2,46	64,10
21245	21245	0,00	63,87
22520	22520	0,00	63,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumpantothenat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20395-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumpantothenat; Calcii panthothenicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* 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 *Calciumpantothenat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumpantothenat	11J20-N01	20395	40	AR-12-FG-008444-01
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	21233	40	20130916
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	21243	40	20130617
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765	40	20140722

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	21901	40	20151005*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042	22551	40	20160429*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023	22691	40	20160809*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Calciumpantothenat	10I22-N05	20444	40
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765 [†]	20
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	21901 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 54 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	12340832	1
Caelo	Calciumpantothenat	14208004	1
Caelo	Calciumpantothenat	15143914	1
Fagron	Calciumpantothenat	13H28N11	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340846	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10-301624	1
Euroo/Anzag	Calciumpantothenat	1509024-01	3
Fagron	Calciumpantothenat	1111110405	1
Caelo	Calciumpantothenat	11105731	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340809	1
Fagron	Calciumpantothenat	11L20-N11	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340808	3
Fagron	Calciumpantothenat	12G05-N12	1
Fagron	Calciumpantothenat	13B22-N01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	5121405	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1312027-01	3
Caelo	Calciumpantothenat	8041407	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	10021505	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-02	3
Caelo	Calciumpantothenat	12340859	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	4
Noweda	Calciumpantothenat	14208012	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042-01	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1111025-01	4
Gehe	Calciumpantothenat	1004024-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1013Q-03022	1
Daiichi	Calciumpantothenat	1209022-01	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02pzn	1
Caelo	Calciumpantothenat	12236622	1
Caelo	Calciumpantothenat	27111303	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340819	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	120902202	1
Fagron	Calciumpantothenat	12F19-N07	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	130503401	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	17021401	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumpantothenat	3783/09112912	1

- 46 708 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 251 Chargen von 673 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 *Calciumpantothenat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumpantothenat* 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	71 338
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	52	2	46 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,2963 % (> 90,7407 %)

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
20395	20395	0,00	17,52
21233	20395	3,27	17,61
21243	20395	3,24	16,30
21765	20395	3,34	17,11
21901	21901	0,00	22,01
22551	22551	0,00	14,50
22691	22691	0,00	14,06

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Capsaicin, natürlich**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20854-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Capsaicin, natürlich; Capsaicinoida

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich* 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 *Capsaicin, natürlich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Capsaicin, natür...	13D12-N01	20854	40	1411392
Fagron	Capsaicin, natür...	13J07-N07	21340	40	AR-15-FG-007151-01
Euro OTC	Capsaicin, natür...	118066-04	21638	40	20140227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 30 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	118066-04	21638 [†]	20
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	entfällt	10

- 73 922 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Capsaicin, natürlich*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Capsaicin, natürlich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Capsaicin, natürlich* 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	118	2	71 498
Typ B	0	29	1	73 922
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich* 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 % (> 99,9886 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,6667 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20854	20854	0,00	17,56
21340	21340	0,00	18,51
21638	21340	9,32	23,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Captopril**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20890-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Captopril; Captoprilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* 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 *Captopril* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Captopril	12G25-N08	20890	40	20120814
Caelo	Captopril	12339610	21064	40	1403227
Caelo	Captopril	15189502	21874	40	AR-15-FG-014855-01
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921	40	20140317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Captopril	10L09-N17	20255	30
Caelo	Captopril	15189502	21874 [†]	20
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921 [†]	20
Caelo	Captopril	15189502	21874SI	60
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921SI	60

- 73 762 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 79 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	80616-6	1
Caelo	Captopril	12339604	2
Caelo	Captopril	12339605	4
Caelo	Captopril	12339616	2
Caelo	Captopril	12339606	1
Caelo	Captopril	12339607	2
AHD, 24.09.2013	Captopril	12339608	1
Caelo	Captopril	12339610	2
Caelo	Captopril	12339611	2
Caelo	Captopril	12339618	1
Caelo	Captopril	12F29-N04	1
Caelo	Captopril	12G25-N08	11
Caelo	Captopril	12339619	1
Fagron	Captopril	12J09-N09	1
Fagron	Captopril	12K-16N04	1
Fagron	Captopril	14196902	2
Fagron	Captopril	12K16-N04	1
Caelo	Captopril	14196904	5
Caelo	Captopril	14196903	2
Caelo	Captopril	14196901	1
Caelo	Captopril	14196905	4
Phonix	Captopril	14B26-B01	1
Fagron	Captopril	14B26B01	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291555	5
Caelo	Captopril	14196906	1
Fagron	Captopril	14B26-B012911557	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291556	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291557	6
Fagron	Captopril	14B26-B01-302338	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-310127	1
Fagron/Sanacorp	Captopril	14B26-B40-318894	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-314460	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-320183	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	1
Fagron	Captopril	14B26-W0129-1557	1
Caelo	Captopril	15189502	2
Caelo	Captopril	15189509	1
Fagron	Captopril	EC140101	1
Caelo	Captopril	15189514	1
Fagron	Captopril	14b26-B01-291555	1
Caelo	Captopril	14B26-B40	1

- 46 683 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 248 Chargen von 673 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 *Captopril* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Captopril* 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	71 458
Typ B	0	123	67	73 762
Typ C	0	71	8	46 683

Die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	64,7368 % (> 63,1579 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	89,8734 % (> 86,0759 %)

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
20890	21064	5,84	32,16
21064	21064	0,00	31,96
21874	21874	0,00	38,88
21921	21874	12,15	39,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Carbomer 35000 / 50000**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20548-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Carbomer 35000 / 50000

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* 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 *Carbomer 35000 / 50000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /...	11351507	20548	40	20120105
Caelo	Carbomer 35000 /...	11351604	20550	40	20120106
Caelo	Carbomer 35000 /...	11351611	20561	40	20120106
Caelo	Carbomer 35000 /...	13135601	20978	40	1403767

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /...	13186207	20979	40	1403768
Caelo	Carbomer 35000 /...	14057902	21354	40	20140228
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1311027-02	21561	40	20131205
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1512010	22250	40	20151216*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1604032	22548	40	20160428*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1607028	22686	40	20160804*
Caelo	Carbomer 35000 /...	162530	22759	40	20161011*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 178 Spektren aus insgesamt 1478 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	21557	60
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	21561 [†]	20
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010	22250 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 172 Spektren von 102 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101616773	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274907	8
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194501	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016208	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194503	9
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016209	3
Fischer/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	2
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	14149911	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015703	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101801	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439003	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-02	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	4311027-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1308006-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	3
Phoenix	Carbomer 35000 / 50000	13194505	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194507	5
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101217279	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351605	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351618	5
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1202020-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	7
Gehe 01.07.2013	Carbomer 35000 / 50000	12274908	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274912	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274910	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274916	10
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186205	5
GEHE	Carbomer 35000 / 50000	11351616	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101802	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015709	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257401	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101809	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186203	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194512	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057902	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149904	1
Sanacaorp	Carbomer 35000 / 50000	14149905	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149906	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	10157812	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013613	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11307511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351601	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351623	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274914	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186201	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	28111310	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	31631293	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2913M1232	1

- 46 590 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 228 Chargen von 673 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 *Carbomer 35000 / 50000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carbomer 35000 / 50000* 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	439	1	71 178
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	162	10	46 590

Die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* 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 % (> 99,9886 %)	99,7727 % (> 99,0909 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,1860 % (> 92,4419 %)

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
20548	20978	4,29	42,51
20550	22686	2,37	41,17
20561	22686	2,80	41,31
20978	20978	0,00	43,69
20979	20979	0,00	42,13
21354	22250	8,46	35,50
21561	22686	5,73	37,90
22250	22250	0,00	41,13
22548	22548	0,00	40,24
22686	22686	0,00	41,24
22759	22759	0,00	39,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Carmellose-Natrium (400/450/500/600/1600 mPa · s)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20866-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carmellose-Natrium (400/450/500/600/1600 mPa · s); Carmellosum natricum (400/450/500/600/1600 mPa · s)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400/450/500/600/1600 mPa · s)* 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 *Carmellose-Natrium (400/450/500/600/1600 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natri...	12354404	20866	40	1401185
Caelo	Carmellose-Natri...	13104807	20872	40	1401186
Fagron	Carmellose-Natri...	13D22-N02	20892	40	1401187

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natri...	14029211	21382	40	20140127
Caelo	Carmellose-Natri...	13299310	21432	40	20131002
Caelo	Carmellose-Natri...	161714	22645	40	20160713*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/600/1600 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/600/1600 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Carmellose-Natrium (400/450/...	zu erfassen	20144	40
zu erfassen	Carmellose-Natrium (400/450/...	zu erfassen	20147	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13299310	21432 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 40 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/600/1600 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354416	4
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	11124211	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13104810	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	11124212	1
Bombastus	Carmellose-Natrium (400/450/...	13104813	3
Gehe 06.10.14	Carmellose-Natrium (400/450/...	13299312	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13299302	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13G19-N02	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	14029201	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	15123901	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	15123908	2
Fagron	Carmellose-Natrium (400/450/...	15G03-Bo2-312862	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	28051402	1
Noweda	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354401	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13104802	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	913M-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	11124218	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12079615	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12079618	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12255708	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354408	3
Fagron	Carmellose-Natrium (400/450/...	13D22-N02	1
Anzag/	Carmellose-Natrium (400/450/...	21733	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354403	1
Gutenberg-Apotheke	Carmellose-Natrium (400/450/...	4811E-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354418	1

- 46 722 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 263 Chargen von 673 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 *Carmellose-Natrium* (400/450/500/600/1600 mPa · s) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carmellose-Natrium* (400/450/500/600/1600 mPa · s) 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	71 378
Typ B	0	90	10	73 852
Typ C	0	33	7	46 722

Die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/600/1600 mPa · s) 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	90,0000 % (> 87,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	82,5000 % (> 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
20866	20866	0,00	61,62
20872	20872	0,00	57,52
20892	20892	0,00	59,51
21382	20872	8,51	54,69
21432	20866	14,70	44,40
22645	22645	0,00	26,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cellulose, mikrokristallin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20708-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Cellulosum microcristallinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* 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 *Cellulose, mikrokristallin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cellulose, mikro...	12C23-N06	20708	70	1403080
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1201004-01	20728	40	20120201
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1211037-01	21080	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1211037-01	21085	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1507022	21857	40	0000010638
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1604029	22559	40	20160512*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1507022	21857 [†]	20
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042	22794	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	4
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1410002-01	4
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	135010001	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	2
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	15C03-B06-305242	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	2013M-01350	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	700204	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	9K10-N10	1
EuRho	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	2
Koisser	Cellulose, mikrokristallin	E0790	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	13A03-N01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	121103701	1

- 46 740 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 274 Chargen von 673 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 *Cellulose, mikrokristallin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cellulose, mikrokristallin* 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	71 348
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	22	0	46 740

Die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 72,7273 %)

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
20708	20708	0,00	59,16
20728	20708	3,13	58,84
21080	20708	7,39	54,87
21085	21857	6,86	55,80
21857	21857	0,00	59,33
22559	22559	0,00	70,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cetylstearylalkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20555-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cetylstearylalkohole; Alcohol cetylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A; Cetylalkohol; Cetylstearylalkohol; Emulgade® 1000 NI; Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* 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 *Cetylstearylalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cetylstearylalko...	12C21-N09	20555	40	20120326
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738	30	20120905

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylalkohol	13096901	20896	40	1405179
Fagron	Cetylstearylalko...	13C13-N13	20968	40	1402265
Fagron	Emulgade® 1000 NI	13C05-B40-289262	21054	40	1408003
Fagron	Emulgierender Ce...	13L17-B05	21279	40	1505070
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21314	40	20140226
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21318	40	20130925
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21319	30	1506057
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055001	21381	40	20140225
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21434	40	20130816
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435	40	20130925
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21442	40	20140226
Caelo	Emulgierender Ce...	14322505	21830	40	20141031
Euro OTC	Emulgierender Ce...	1510043	21998	40	20151124*
Euro OTC	Emulgierender Ce...	1504010-01	22264	40	20150423
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266	40	AR-16-FG-008835-01
Caelo	Emulgierender Ce...	153857	22332	40	20151202*
Caelo	Emulgierender Ce...	153856	22334	40	20160210*
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277504	22390	40	20150828
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22397	40	20160323*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22398	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22403	40	20160420*
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	22611	40	20150821

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 940 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 70 678 Spektren aus insgesamt 1469 Chargen von 382 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 840 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylstearylalkohol	82753089	20113	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	10040502	20163	40
Caelo	Cetylalkohol	10144209	20283	30
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11L22-N09	20513	40
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12C30-N01	20586	40
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11291113	20636	40
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738 [†]	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	21434 [†]	20
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435 [†]	20
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	21442 [†]	20
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322505	21830 [†]	20
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1510043	21998 [†]	20
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1504010-01	22264 [†]	20
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266 [†]	20
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153857	22331	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153857	22332 [†]	20
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153856	22333	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153856	22334 [†]	20
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22395	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22396	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22399	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22400	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22401	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22402	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1604013	22540	40

- 73112 Spektren aus insgesamt 1788 Chargen von 612 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.

- 337 Spektren von 129 *Apo-Ident*-Kunden aus 139 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233008	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13352102	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	14
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289805	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14158201	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322505	7
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090706	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271402	4
Caelo	Cetylalkohol	13210504	10

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylalkohol	P134/14	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	15271403	5
Fagron	Cetylstearylalkohol	7886542	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	4
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	15090701	8
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02-N04	14
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	12J29-N04	5
Fagron	Cetylstearylalkohol	12C30-N01	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233002	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144105	10
Caelo	Cetylalkohol	13286502	3
Caelo	Cetylalkohol	14141501	1
Caelo	Cetylalkohol	14262204	2
Caelo	Cetylalkohol	14349101	8
Caelo	Cetylalkohol	15323301	2
Finze	Cetylalkohol	10321703	1
EuRho Anzag ek:3,47EUR	Cetylalkohol	110505501	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1105055-01	1
Caelo	Cetylalkohol	11153416	1
Caelo	Cetylalkohol	11320702	3
Caelo	Cetylalkohol	12018605	2
Euro OTC	Cetylalkohol	1206020-01	2
Euro OTC	Cetylalkohol	1211002-01	3
Caelo	Cetylalkohol	12271103	5
Caelo	Cetylalkohol	12338604	6
Fagron	Cetylalkohol	12A-02N12	1
Caelo	Cetylalkohol	13096901	4
Caelo	Cetylalkohol	13096904	2
Caelo	Cetylalkohol	20250112-1	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12065709	7
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	130503501	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018305	7
Caelo	Cetylstearylalkohol	13206206	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-289806	6
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1404019-01	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	4
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1404019-02	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054508	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	14215007	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346201	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	14G31-B03-297611	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272702	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	15D24-B02-308261	3
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	575778	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	8256792	4
Fagron	Cetylstearylalkohol	9652865	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	10F17-N02	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11302101	3
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1107035-01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11E17-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11f30-n11	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11K17-N02	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11K17-N02	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12021304	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12025301	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1204015-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12065705	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1212019-01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12E30-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12g02-n04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cetylstearylalkohol	12K22-N03	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018306	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1305035-01	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	1314405	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14061317	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	20270912-2	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	2911E-01077	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	11001603Nachprüfung	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	13092401	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	12032002	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	10836573	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	5011505	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13I06-N04	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289806	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-294999	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14156201	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090703	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B99-307062	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	23051503	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	300132	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	288691	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	295148	1
GEHE	Emulgierender Cetylstearylal...	8440094	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14175700	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1003050-01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11L22-N09	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	12065703	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331402	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331407	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12602-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144104	4
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal...	1323305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-305612	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	15271410	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	20260712-2	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	278418	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	13065576	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322512	1
Euroh/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	1504010-01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-320384	1
Caelo	Cetylalkohol	1212E-01076	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	23091402	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11499002	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	265360	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	2011404	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11009204	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291101	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291104	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291103	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	11343405	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	12065707	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12134203	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12229402	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12231402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18081201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	21121-01078	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	24101305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	25051201	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272709	1

- 46 425 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 150 Chargen von 670 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 *Cetylstearylalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cetylstearylalkohole* 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	940	0	70 678
Typ B	0	821	19	73 112
Typ C	0	325	12	46 425

Die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* 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 % (> 99,9885 %)	100,0000 % (> 99,3617 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	97,7381 % (> 97,3810 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,4392 % (> 95,5490 %)

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
20555	20968	9,90	46,95
20738	21054	4,22	46,80
20896	20896	0,00	45,98
20968	20968	0,00	46,69
21054	21054	0,00	39,23
21279	21279	0,00	50,37
21314	21998	11,89	46,23
21318	20896	19,53	45,72
21319	21319	0,00	51,96
21381	22397	6,51	40,45
21434	21279	2,25	50,29
21435	20896	21,14	44,96
21442	22334	12,37	45,43
21830	21998	1,60	51,57
21998	21998	0,00	51,40
22264	22334	1,32	49,53
22266	22266	0,00	42,82
22332	22332	0,00	48,58
22334	22334	0,00	49,65
22390	21054	6,23	49,58
22397	22397	0,00	40,50
22398	22398	0,00	44,78
22403	22403	0,00	39,81
22611	22398	22,57	43,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chinidinsulfatdihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20819-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chinidinsulfatdihydrat; Chinidini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat* 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 *Chinidinsulfatdihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chinidinsulfatdi...	12L04-N10	20819	40	AR-14-FG-013249-01
Fagron	Chinidinsulfatdi...	12J16-B03	21217	39	1412323
Fagron	Chinidinsulfatdi...	14I04-B09-304357	21810	35	AR-15-FG-015409-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 114 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 504 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 135 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	11J11-N02	20375	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	12E25-N03	20582	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	12E25-N03	20604	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	14I04-B09-304357	21810 [†]	15

- 73 817 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Chinidinsulfatdihydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Chinidinsulfatdihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinidinsulfatdihydrat* 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	114	0	71 504
Typ B	0	95	40	73 817
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,7368 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	70,3704 % (> 68,1481 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20819	20819	0,00	31,10
21217	21217	0,00	29,50
21810	21810	0,00	30,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chininhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20547-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chininhydrochlorid; Chinini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* 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 *Chininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininhydrochlorid	12C29-N04	20547	40	AR-14-FG-000696-01
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	21235	30	20130809
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	21809	40	AR-15-FG-015410-01
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	22309	40	20151105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 468 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	21809 [†]	20
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	22309 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininhydrochlorid	12316611	1
Caelo	Chininhydrochlorid	13D24-N06	1
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	1
Fagron	Chininhydrochlorid	10N129B	1
Gatt-Koller	Chininhydrochlorid	3500/08103810	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316605	1

- 46 756 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Chininhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chininhydrochlorid* 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	150	0	71 468
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	6	0	46 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20547	20547	0,00	25,13
21235	20547	8,04	26,49
21809	21809	0,00	16,08
22309	21809	6,56	20,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chininsulfat Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21057-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininsulfat Dihydrat; Chinini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat* 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 *Chininsulfat Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininsulfat Dih...	13J23-N03	21057	40	1404401
Fagron	Chininsulfat Dih...	14B27-B01	21277	40	AR-16-FG-009455-01
Caelo	Chininsulfat Dih...	13024604	21429	40	AR-16-FG-005472-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	13024604	21429 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Chininsulfat Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat Dihydrat	2503/07143314	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat Dihydrat	4928/11132214	1
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	15B06B03304359	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Chininsulfat Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chininsulfat Dihydrat* 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	71 498
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
21057	21057	0,00	18,73
21277	21277	0,00	11,47
21429	21429	0,00	16,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chinolingelb**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20456-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chinolingelb

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* 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 *Chinolingelb* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinolingelb	11089608	20456	40	AR-13-FG-002959-01
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731	40	20120601
Caelo	Chinolingelb	12042010	20922	40	20120314
Caelo	Chinolingelb	13109108	21305	40	20130415
Caelo	Chinolingelb	15276804	22650	40	20151007

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinolingelb	11089608	20525	40
zu erfassen	Chinolingelb	zu erfassen	20574	40
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb	11089610	2
Caelo	Chinolingelb	13109102	2
Caelo	Chinolingelb	14274305	1
Caelo	Chinolingelb	14049401	2
Caelo	Chinolingelb	14274309	1
Caelo	Chinolingelb	14363201	1
Caelo	Chinolingelb	14363202	2
Caelo	Chinolingelb	15276803	1
Fagron	Chinolingelb	100427	1
Caelo	Chinolingelb	713E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	11089606	1
anzag am 06.07.2012	Chinolingelb	11089608	2
Caelo	Chinolingelb	11089601	1
Fagron	Chinolingelb	11F30-N04	1
Fagron	Chinolingelb	11K08-N01	2
Noweda	Chinolingelb	11D13-N01	1
Caelo	Chinolingelb	12042002	3
Caelo	Chinolingelb	12042004	3
Caelo	Chinolingelb	12042007	4
Caelo	Chinolingelb	12042010	1
Fagron	Chinolingelb	12E24-N05	1
Fagron	Chinolingelb	12B08-N08	1
Fagron	Chinolingelb	12L11-N07	1
Caelo	Chinolingelb	18011305	1
Caelo	Chinolingelb	20301211-6	1
Fagron	Chinolingelb	9878	1

- 46 723 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 262 Chargen von 673 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 *Chinolingelb* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinolingelb* 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	71 418
Typ B	0	0	100	73 852
Typ C	0	26	13	46 723

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	66,6667 % (> 58,9744 %)

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
20456	20456	0,00	84,81
20731	20456	19,58	75,24
20922	20456	11,78	89,98
21305	20456	15,62	88,54
22650	20456	33,40	89,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chinolinolsulfate**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20450-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chinolinolsulfate; 8-Chinolinolsulfat Monohydrat; Chinolini et kalii sulfas; Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat; Hydroxychinoliniumsulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate* 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 *Chinolinolsulfate* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	8-Chinolinolsulf...	10F01-N15	20450	40	AR-12-FG-009377-01
mibe GmbH	Chinolinolsulfat...	100804	20573	40	20100923
Fagron	8-Chinolinolsulf...	12H21-N08	20748	40	20120831

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinolinolsulfat...	13071104	20983	40	1403095
Caelo	Chinolinolsulfat...	13403501	21430	40	20131218
Caelo	Chinolinolsulfat...	15147704	22606	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat...	162218	22626	40	20160808*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 384 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	71101	20168	40
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	21430 [†]	20
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	22607	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 98 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	100804	12
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11L08-N07	2
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	120905	39
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11L08-N08	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	13A04-N05	2
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11L19-N14	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11/09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11I09-N09	1
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10F01-N15	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071106	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403506	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403513	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	17
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13G10-N06	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2210E-03423	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071101	2
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2812U03423	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	82716049	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	9106304	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	7051305	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281601	1
Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281609	1

- 46 664 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 264 Chargen von 672 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 *Chinolinolsulfate* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinolinolsulfate* 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	71 338
Typ B	0	61	39	73 852
Typ C	0	76	22	46 664

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	61,0000 % (> 58,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	77,5510 % (> 74,4898 %)

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
20450	20450	0,00	53,63
20573	20983	2,78	55,70
20748	20450	8,56	56,61
20983	20983	0,00	57,57
21430	20450	17,65	62,43
22606	22626	2,82	64,38
22626	22626	0,00	65,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chloralhydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20322-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chloralhydrat; Chlorali hydras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* 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 *Chloralhydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	20322	40	AR-12-FG-009588-01
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	20552	40	AR-13-FG-008605-01
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	21231	40	20130626

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	13213311	21309	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 84 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	13002417	3
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080160/161	1
Caelo	Chloralhydrat	3121403	1
Caelo	Chloralhydrat	14038301	4
Caelo	Chloralhydrat	13213311	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	1403815	1
Phönix Gotha	Chloralhydrat	14038302	1
Caelo	Chloralhydrat	14038311	3
Caelo	Chloralhydrat	14038306	1
Caelo	Chloralhydrat	14218705	3
Euro OTC	Chloralhydrat	14218702	1
Caelo	Chloralhydrat	14218704	3
Caelo	Chloralhydrat	14218709	3
CAESAR-LORETZ /GEHE	Chloralhydrat	14218710	1
Caelo	Chloralhydrat	14218712	2
Caelo	Chloralhydrat	14218713	1
Fagron	Chloralhydrat	14218719	1
Caelo	Chloralhydrat	15083703	2
Caelo	Chloralhydrat	15166501	1
Caelo	Chloralhydrat	15166503	2
Caelo	Chloralhydrat	15166507	1
Caelo	Chloralhydrat	15166505	1
Caelo	Chloralhydrat	15166506	1
Caelo	Chloralhydrat	15166508	1
Caelo	Chloralhydrat	17121402	1
FARGON	Chloralhydrat	10i14-n10	1
Caelo	Chloralhydrat	414061	1
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	1
Caelo	Chloralhydrat	12017503	1
Fagron	Chloralhydrat	11D13-N07	1
Caelo	Chloralhydrat	12017512	2
Caelo	Chloralhydrat	12017518	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M05	2
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N08	3
Phönix,02.11.2012	Chloralhydrat	12C26-M06	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080101/1612	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M08	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N08	15
Phönix Gotha	Chloralhydrat	13F06-N07	3
Caelo	Chloralhydrat	13002425	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080013/494	1
Fargon/ Noweda	Chloralhydrat	13F06N07	1
Caelo	Chloralhydrat	14101307	1
Caelo	Chloralhydrat	25021401	1
Anzag	Chloralhydrat	12C26M04	1
GEHE	Chloralhydrat	21022172/4	1

- 46 678 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 240 Chargen von 673 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 *Chloralhydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloralhydrat* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	82	2	46 678

Die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,6190 % (> 94,0476 %)

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
20322	20322	0,00	53,73
20552	20552	0,00	53,71
21231	20322	10,09	53,93

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chloramphenicol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20097-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chloramphenicol; Chloramphenicolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* 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 *Chloramphenicol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloramphenicol	11F20-N05	20777	90	1412249
Caelo	Chloramphenicol	11370716	20787	40	20120202
Caelo	Chloramphenicol	12248507	20807	40	20120831
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20813	60	20130408

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20815	60	20130408
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	20822	30	20130125
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701	40	1509287
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752	40	20140903
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910	40	20140513
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988	40	20150115
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367	30	20160309*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 510 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 108 Spektren aus insgesamt 1479 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 95 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701 [†]	20
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752 [†]	20
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910 [†]	20
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988 [†]	20
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367 [†]	15

- 73 857 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 453 Spektren von 170 *Apo-Ident*-Kunden aus 136 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	93323801	1
Euro OTC	Chloramphenicol	120250	1
Caelo	Chloramphenicol	1203012-02	14
Caelo	Chloramphenicol	12248520	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	12
Caelo	Chloramphenicol	12248524	7
Caelo	Chloramphenicol	12248525	4
Fagron	Chloramphenicol	12B13-N06	9
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-01	9
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-02	9
Euro OTC	Chloramphenicol	130801701	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	1308017-01	9
PHOENIX 25.04.2014	Chloramphenicol	1308017-02	13
Euro OTC	Chloramphenicol	130801702	1
Caelo	Chloramphenicol	13080303	1
Caelo	Chloramphenicol	13080903	9
Caelo	Chloramphenicol	13080904	1
Caelo	Chloramphenicol	13080907	9
Nanjing Baijingyu Pharm. ...	Chloramphenicol	13080908	4
Caelo	Chloramphenicol	13080917	2
Phönix	Chloramphenicol	13080921	1
Caelo	Chloramphenicol	13080923	6
Caelo	Chloramphenicol	13080915	1
Caelo	Chloramphenicol	13080924	9
Caelo	Chloramphenicol	13080925	3
Euro OTC	Chloramphenicol	13111410	1
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	12
Phönix	Chloramphenicol	13A1-802	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02	8
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	3
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	4
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290300	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290263	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	9
Gutenberg-Apotheke	Chloramphenicol	13A31-B02-286710	1
Caelo	Chloramphenicol	14346901	3
Caelo	Chloramphenicol	14346907	2
Caelo	Chloramphenicol	14346906	1
Caelo	Chloramphenicol	14346908	1
Caelo	Chloramphenicol	14346910	2
Caelo	Chloramphenicol	14346911	3
Caelo	Chloramphenicol	14346918	3
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02	4
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296624	5
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01B02296624	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-306146	3
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296625	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	4
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-01	13
Euro OTC	Chloramphenicol	150203601	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203603	1
Caelo	Chloramphenicol	1602002-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-03	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD24	1
Fagron	Chloramphenicol	DY00911233	5
Euro OTC	Chloramphenicol	DY130525	2
Fagron	Chloramphenicol	DY00912129	1
Euro OTC	Chloramphenicol	T02-55/1407043-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	314Q1259	1
Caelo	Chloramphenicol	310311	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1012013-01	2
Caelo	Chloramphenicol	10341703	1
Caelo	Chloramphenicol	9323807	1
Caelo	Chloramphenicol	10341707	1
Phönix	Chloramphenicol	10341710	1
Caelo	Chloramphenicol	10341711	2
Phönix	Chloramphenicol	10341716	1
Caelo	Chloramphenicol	11031402	1
Caelo	Chloramphenicol	10341717	1
Gehe	Chloramphenicol	1107002-02	5
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-01	3
Euro OTC	Chloramphenicol	110700202	1
Noweda	Chloramphenicol	1137014	1
Caelo	Chloramphenicol	11370702	5
Caelo	Chloramphenicol	1137070	1
Caelo	Chloramphenicol	11370703	5
Caelo	Chloramphenicol	11370705	5
Caelo	Chloramphenicol	11370707	1
Caelo	Chloramphenicol	11370706	1
Phönix Gotha	Chloramphenicol	11370711	16
Caelo	Chloramphenicol	11370712	3
Caelo	Chloramphenicol	11370713	2
Caelo	Chloramphenicol	11370714	2
Caelo	Chloramphenicol	11370716	3
Caelo	Chloramphenicol	11370715	1
Caelo	Chloramphenicol	11370717	2
Caelo	Chloramphenicol	1137714	1
Fagron	Chloramphenicol	11J14-N03	1
Fagron	Chloramphenicol	1202500003	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-01	8
Caelo	Chloramphenicol	12072606	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209010-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-12	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-01	13
Euro OTC	Chloramphenicol	120901902	2
Caelo	Chloramphenicol	12101302	1
Caelo	Chloramphenicol	12248501	19
Caelo	Chloramphenicol	12248505	4
Caelo	Chloramphenicol	12248506	8
Caelo	Chloramphenicol	12248507	10
Caelo	Chloramphenicol	12248509	13
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	123012-01	1
Fagron	Chloramphenicol	12A11-N02	1
Phönix 11.11.2014	Chloramphenicol	12448509	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloramphenicol	12F01-N23	1
Fagron	Chloramphenicol	12G02-N01	15
Caelo	Chloramphenicol	12g02n01	1
Fagron	Chloramphenicol	12L11-N06	10
Euro OTC	Chloramphenicol	1302034-01	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-1	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-2	1
Caelo	Chloramphenicol	13080902	1
Fagron	Chloramphenicol	13A11N02	1
FARGON	Chloramphenicol	13a11-n02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	140704301	1
Caelo	Chloramphenicol	14346917	1
Phönix	Chloramphenicol	1436907	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1509211259	1
Caelo	Chloramphenicol	28011401	1
Caelo	Chloramphenicol	20102012J1	1
Euro OTC	Chloramphenicol	2121211203012-0	1
Caelo	Chloramphenicol	3125204	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD23	1
Caelo	Chloramphenicol	4712Q-01259	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chloramphenicol	5615/12115211	1
Caelo	Chloramphenicol	70777297	1
Northeast Gen	Chloramphenicol	DY122127	1
Euro OTC	Chloramphenicol	B: 1006047-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00912128	1
Fagron	Chloramphenicol	11/14-N03	2
Fagron	Chloramphenicol	1G02N01	1
GEHE	Chloramphenicol	21022141/2	1

- 46 309 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 155 Chargen von 673 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 *Chloramphenicol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloramphenicol* 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	510	0	71 108
Typ B	0	95	0	73 857
Typ C	0	444	9	46 309

Die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,8235 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 93,6842 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,0132 % (> 97,3510 %)

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
20777	20777	0,00	39,34
20787	22367	11,38	36,07
20807	22367	7,62	36,86
20813	20777	1,99	39,09
20815	20777	2,29	39,48
20822	20777	2,15	38,93
21701	21701	0,00	36,32
21752	22367	8,23	38,89
21910	22367	4,08	38,03
21988	21701	5,50	35,74
22367	22367	0,00	38,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorhexidindiacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20989-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* 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 *Chlorhexidindiacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac...	12142726	20989	40	1402685
Caelo	Chlorhexidindiac...	12142727	21041	40	20120711
Fagron	Chlorhexidindiac...	14I08-B02-306223	22280	40	20140922
Caelo	Chlorhexidindiac...	154389	22456	40	20160309*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113914	20141	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	14108-B02-306223	22280 [†]	20
Caelo	Chlorhexidindiacetat	154389	22456 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 168 Spektren von 107 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113904	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204406	2
keine Angabe	Chlorhexidindiacetat	11204402	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142726	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142734	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177001	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177002	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177007	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177008	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177021	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177009	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177022	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177024	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287926	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261003	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261007	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261009	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261012	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261014	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438903	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113903	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	9113916	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154424	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154412	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154429	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	10154430	1
ANZAG am 15.05.2012	Chlorhexidindiacetat	11204401	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1091139389	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204405	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204408	4
Fagron	Chlorhexidindiacetat	11L28N02	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142702	3
phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142704	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142705	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142709	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142715	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142720	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142725	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177502	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177503	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177505	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177510	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	123456	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1242720	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1602211263	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	1-8991-1-01-01	1
Ceasar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	80104278	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	A-130037	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	12C19-N02	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	Retest09113916	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	12E14-N11	1

- 46 594 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 231 Chargen von 673 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 *Chlorhexidindiacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorhexidindiacetat* 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	71 458
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	161	7	46 594

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,8333 % (> 94,0476 %)

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
20989	20989	0,00	25,80
21041	20989	7,39	26,07
22280	20989	7,57	25,88
22456	22456	0,00	26,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chlorhexidindihydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20198-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindihydrochlorid; Chlorhexidini dihydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindihydrochlorid* 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 *Chlorhexidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlorhexidindihy...	10B02-N06	20198	40	AR-12-FG-002997-01
Fagron	Chlorhexidindihy...	14A09-B03	21225	40	AR-15-FG-012308-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindihydrochlorid*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 *Chlorhexidindihydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	14A09B03	1
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	14A09-B03-293425	1

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Chlorhexidindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorhexidindihydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindihydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20198	20198	0,00	33,26
21225	21225	0,00	33,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chlorocresol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20185-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chlorocresol; Chlorocresolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* 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 *Chlorocresol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorocresol	09282613	20185	40	AR-12-FG-002991-01
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512	40	20130828
Caelo	Chlorocresol	13275106	21513	40	20130828

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 90 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorocresol	9282613	20185 [†]	10
Caelo	Chlorocresol	1211107	21306	40
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512 [†]	20
Caelo	Chlorocresol	13275106	21513 [†]	20

- 73 862 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	2041513	1
Caelo	Chlorocresol	12111017	3
Caelo	Chlorocresol	12111013	2
Caelo	Chlorocresol	13275117	1
Caelo	Chlorocresol	15114103	1
Caelo	Chlorocresol	7061304	1
Caelo	Chlorocresol	10145239	4
Caelo	Chlorocresol	23415422	1
GEHE	Chlorocresol	10145219	1

- 46 747 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Chlorocresol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorocresol* 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	71 498
Typ B	0	76	14	73 862
Typ C	0	14	1	46 747

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	84,4444 % (> 81,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20185	20185	0,00	39,36
21512	20185	4,00	39,84
21513	20185	13,71	38,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlortetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20845-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlortetracyclinhydrochlorid; Chlortetracyclini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* 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 *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	20845	40	1405318
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	21222	40	20121210
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1108051-02	21241	40	20111013
Fagron	Chlortetracyclin...	14J08-B07-307742	21877	40	20141029
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1604015	22541	40	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	7C27-N01	20119	40
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307742	21877 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 89 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	10
Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	9
Nachprüfung 2574	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	12
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13K26-N06	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13/11-N07	3
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	5
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08B07300250	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300249	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300250	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307100	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC11051038	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	4
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	12c16-n01	1
Anzag: 07.09.12 ek:4.01	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28-N09	7
Krieger	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-No1	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28N09	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12k30-N07	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-03	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13111-N07	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	5113I01155	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	27121306	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	2901009V-03	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	11K25-N13	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12h28-n09	1

- 46 673 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 256 Chargen von 673 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 *Chlortetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlortetracyclinhydrochlorid* 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	71 418
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	84	5	46 673

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,3820 % (> 91,0112 %)

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
20845	20845	0,00	32,40
21222	20845	6,58	34,49
21241	20845	7,37	32,99
21877	22541	7,70	31,69
22541	22541	0,00	27,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholesterol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20446-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cholesterol; Cholesterolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* 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 *Cholesterol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cholesterol	10315-N07	20446	40	AR-12-FG-008402-01
Caelo	Cholesterol	11242104	20459	40	AR-13-FG-002658-01
Fagron	Cholesterol	08L09-N01	20510	40	AR-14-FG-000153-01
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	21219	40	20131223
Caelo	Cholesterol	160444	22461	40	20160222*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cholesterol	13148703	21310	40
Caelo	Cholesterol	160444	22461 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cholesterol	13C25-N12	1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40-289016	2
Caelo	Cholesterol	12248403	1
Fagron	Cholesterol	12I13-N02	2
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	1
Fagron	Cholesterol	14B27-B05	1
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293548	1
Fagron	Cholesterol	15B09-B02-308259	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312377	1
Caelo	Cholesterol	11242103	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312378	1
Fagron	Cholesterol	13G10-N11	3
Fagron	Cholesterol	11A17-N07	1
Caelo	Cholesterol	14122501	2
Fagron	Cholesterol	2013U-01270	1
Caelo	Cholesterol	13148704	1
Caelo	Cholesterol	14208602	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02	1
Fagron	Cholesterol	15B09-B02	1
Caelo	Cholesterol	15028303	1
Caelo	Cholesterol	15G31-B05-312376	1
Caelo	Cholesterol	12155605	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05	2
Fagron	Cholesterol	12D02-N10	1
Caelo	Cholesterol	13056903	1
Caelo	Cholesterol	14027201	1
Fagron	Cholesterol	10B15-N07	1

- 46 727 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 260 Chargen von 673 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 *Cholesterol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholesterol* 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	71 418
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	31	4	46 727

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	88,5714 % (> 80,0000 %)

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
20446	20446	0,00	41,51
20459	20459	0,00	36,76
20510	20510	0,00	38,06
21219	20446	6,89	40,48
22461	22461	0,00	45,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholinchlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22639-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cholinchlorid; Cholinii chloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* 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 *Cholinchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cholinchlorid	162092	22639	40	20160801*
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22663	40	20141002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22734	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Cholinchlorid*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholinchlorid* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22639	22639	0,00	80,54
22663	22639	12,98	77,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholinhydrogentartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20719-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinium bitartaricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* 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 *Cholinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	L1208016-01	20719	40	1402479
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	L1208016-02	21242	40	20120924
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1607020	22689	40	20160808*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Behr	Cholinhydrogentartrat	WE-11030077-01	20427	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044	22549	40

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1303021-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1309023-01	3
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1405017-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1501024-01	3
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	L1208016-01	1

- 46 752 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Cholinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholinhydrogentartrat* 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	71 498
Typ B	0	40	40	73 872
Typ C	0	10	0	46 752

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20719	20719	0,00	59,15
21242	22689	4,80	62,96
22689	22689	0,00	60,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ciclopirox-Olamin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20601-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Ciclopirox olaminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* 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 *Ciclopirox-Olamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040904	20601	40	1401161
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	21218	40	20130117
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	21298	40	AR-15-FG-016214-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655	40	AR-15-FG-014857-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964	40	1608170
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991	40	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI	40	AR-15-FG-014857-01
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI	40	1608170
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI	40	20150227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 258 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 360 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	zu erfassen	20558	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	20585	40
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	20648	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594	60
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655 [†]	20
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964 [†]	20
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991 [†]	20
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594SI	60
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI [†]	20
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI [†]	20
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI [†]	20

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 592 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

- 53 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343205	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343208	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343207	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147403	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147405	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378806	1
Gehe	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018802	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M05	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018803	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	10L09-N03	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378805	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11H03-N02	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040903	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11h03-n02	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12040911	5
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12D26-N10	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	2
Kehr	Ciclopirox-Olamin	12G12-N09	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343201	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343202	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	G711016	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	2

- 46 709 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 257 Chargen von 673 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 *Ciclopirox-Olamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.

Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciclopirox-Olamin* 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	360	0	71 258
Typ B	0	275	85	73 592
Typ C	0	44	9	46 709

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	76,3889 % (> 75,5556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	83,0189 % (> 77,3585 %)

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
20601	20601	0,00	57,89
21218	21964	8,55	48,32
21298	21298	0,00	58,23
21655	21655	0,00	58,78
21964	21964	0,00	48,41
21991	21298	4,76	57,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ciclosporin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20941-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ciclosporin; Ciclosporinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* 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 *Ciclosporin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	20941	40	1402057
Caelo	Ciclosporin	12317707	21082	40	20121119
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474	40	1412541
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475	40	20130613
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671	40	1508429

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ciclosporin	10F22-N01	20232	40
Fagron	Ciclosporin	10G07-N03	20281	40
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474 [†]	20
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475 [†]	20
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671 [†]	20

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciclosporin	13B19-N02	3
Caelo	Ciclosporin	13346808	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-N04	9
Fagron	Ciclosporin	13414038	1
Fagron	Ciclosporin	13B19N02	2
Caelo	Ciclosporin	13D26-N07	11
Fagron	Ciclosporin	13H19N09	1
Fagron	Ciclosporin	13H19-N09	2
Caelo	Ciclosporin	14199104	2
Fagron	Ciclosporin	14A15-N01	2
Fagron	Ciclosporin	14G22-B02-296891	3
Caelo	Ciclosporin	15049703	1
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05	2
Fagron	Ciclosporin	16121401	1
Fagron	Ciclosporin	1110532	1
Fagron	Ciclosporin	15F29B14316270	1
Caelo	Ciclosporin	12165602	3
Fagron	Ciclosporin	11K17-N13	1
Caelo	Ciclosporin	12165603	2
Caelo	Ciclosporin	123117702	1
Caelo	Ciclosporin	12317702	5
Caelo	Ciclosporin	12317707	3
Caelo	Ciclosporin	12317703	1
Caelo	Ciclosporin	12E31-N02	12
Caelo	Ciclosporin	13148606	3
Caelo	Ciclosporin	13031303	1
Phönix	Ciclosporin	13346803	2
Fargon	Ciclosporin	13D26-No7	1
Fagron	Ciclosporin	1103531	1
Caelo	Ciclosporin	19011301	1
Fagron	Ciclosporin	25051302	1
Fagron	Ciclosporin	13d026N07	1

- 46 680 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 256 Chargen von 673 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 *Ciclosporin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciclosporin* 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	71 418
Typ B	0	105	35	73 812
Typ C	0	65	17	46 680

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	75,0000 % (> 72,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	79,2683 % (> 75,6098 %)

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
20941	20941	0,00	24,03
21082	21474	11,21	24,97
21474	21474	0,00	24,79
21475	21474	2,06	24,68
21671	21671	0,00	19,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cinchocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20785-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cinchocainhydrochlorid; Cinchocaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cinchocainhydrochlorid* 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 *Cinchocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cinchocainhydroc...	12F25-N10	20785	40	1401148
Fagron	Cinchocainhydroc...	13G24-N05	21223	40	20130826

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cinchocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cinchocainhydrochlorid*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 *Cinchocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	1
Phönix	Cinchocainhydrochlorid	13E13-N07	1

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Cinchocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cinchocainhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	1	1	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Cinchocainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20785	20785	0,00	51,80
21223	20785	7,06	51,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cinnarizin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20681-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cinnarizin; Cinnarizinium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cinnarizin* 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 *Cinnarizin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	20681	40	20120104
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	20946	40	1402306
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	22358	40	AR-16-FG-008930-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cinnarizin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	20590	40
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	22358 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cinnarizin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	4

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	2
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01	3
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-292883	1
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	2

- 46 750 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Cinnarizin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cinnarizin* 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	71 498
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	12	0	46 750

Die Substanz/Substanzgruppe *Cinnarizin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20681	22358	11,60	60,29
20946	20946	0,00	61,88
22358	22358	0,00	61,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciprofloxacinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20945-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciprofloxacinhydrochlorid; Ciprofloxacini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciprofloxacinhyd. ...	12B08-N03	20945	40	1401421
Fagron	Ciprofloxacinhyd. ...	14B25-B02	21254	40	20140324

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	22755	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291-783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	13F13-N03	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciprofloxacinhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	5	0	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20945	20945	0,00	48,63
21254	20945	4,85	50,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure, wasserfreie
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20019-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure, wasserfreie; Acidum citricum anhydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie* 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 *Citronensäure, wasserfreie* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure, w...	91584259	20019	70	I 2009 000 298
Caelo	Citronensäure, w...	11380204	20682	40	20120127
Caelo	Citronensäure, w...	12043112	20683	40	20120229
Fagron	Citronensäure, w...	12F18-N03	20706	40	20120628

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Citronensäure, w...	13G24-N13	20913	40	20130827
Caelo	Citronensäure, w...	13396502	21455	40	20140110
Caelo	Citronensäure, w...	13243213	21487	40	20130821
Caelo	Citronensäure, w...	160386	22463	40	20160315*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 268 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396502	21455 [†]	20
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	160386	22463 [†]	20
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	160387	22478	60
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	162086	22620	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	162154	22622	40

- 73 772 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 837 Spektren von 218 *Apo-Ident*-Kunden aus 287 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	10182420	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243213	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243201	12
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243218	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396515	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243219	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291519	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186312	10
Bombastus	Citronensäure, wasserfreie	13396502	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293890	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063003	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063213	7
Holdermann	Citronensäure, wasserfreie	1011047-03	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380204	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1155609	18
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	11F29-N03	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043105	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156824	6
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	31
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043111	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050617	12
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04N04	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050623-3376319052	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1156158	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1172673	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380217	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11H30-N05	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156832	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175711	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175716	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175718	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13031502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050622	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13061502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175403	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175405	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175409	19
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175406	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175410	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175426	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175411	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13242225	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243005	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243202	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243208	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243210	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243214	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243216	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243217	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243220	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243221	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243224	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243225	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396504	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	20
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13D29-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G04-N05	4
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N040049-100	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12-N01	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13D29N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12-N08	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13G24N13	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N24	9
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N240029/900	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13H22-N09	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34	8
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N240739/900	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288371	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288372	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288371TEST	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13k18-B34-288372	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288373	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291071	3
Großhandel	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291072	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291520	7
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18B34291520	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291521	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291522	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-293871	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291523	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L18-B39-289347	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L05-B02-296246	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14041506	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14071501	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186301	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186302	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186313	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186314	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07	1
Gehe Kassel, 22.05.2015	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293872	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293875	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-29389	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293874	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293876	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04B09293876	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044902	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044901	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044903	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044904	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044905	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063001	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063006	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15087510	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15088016	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15124301	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15124303	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1604701	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1714Q1024	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	28051401	1
Fischar	Citronensäure, wasserfreie	6493071	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18091409	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-0003	3
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-02	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1503027-02	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	702260	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L05B02296247	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04-302816	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-309707	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293877	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063203	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14G04B09293877	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14k05-b04-302816	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063206	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063204	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15087903	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063218	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038604	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16004705	2
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	16004701	2
fishar	Citronensäure, wasserfreie	6494061	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16004702	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1508013-01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	2071303	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1081203	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	214U-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	9158408	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	1011047-01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	9199105	1
Anzag	Citronensäure, wasserfreie	10049712	1
Anzag	Citronensäure, wasserfreie	10049713	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	1011047-02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	713I-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10109202	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182417	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	10G21-N05	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182419	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11011310	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11025514	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11041410	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11066805	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11066806	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126901	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126904	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159801	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126911	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126909	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159816	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159817	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159821	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11189817	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1137408	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159824	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	113802013	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380206	1
Post-Apotheke	Citronensäure, wasserfreie	11380207	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380212	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380208	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380213	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380215	4
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	1141364	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1141664	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1151608	3
GEHE	Citronensäure, wasserfreie	11B11-N16	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	4
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	11
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K07N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11K11-N02	3
ANZAG am 12.06.2012	Citronensäure, wasserfreie	12043104	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043110	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043109	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043101	1
Kehr	Citronensäure, wasserfreie	12043112	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043113	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043114	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043118	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043120	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043123	10
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043124	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156803	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156801	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156804	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156811	12
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156812	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156823	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156822	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156830	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	121568704	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	1216832	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175709	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175708	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12801-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12A20-N03	1
Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	12b01-N01	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N011973/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N012028/6000	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-No1	1
Fargon	Citronensäure, wasserfreie	12B01-NN01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	1
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N0104657/	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12F06-M06	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050601	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050604	14
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050606	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050607	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050610	4
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	13050609	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050611	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050613	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050614	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050618	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050621	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050623	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1305601	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050624	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175402	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13157404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175404	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175414	2
Hustadt Apotheke	Citronensäure, wasserfreie	1350601	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13804-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A-04-N04	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13804-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-No4	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13B04-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N13	8
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04-302815	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1601311024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17071301	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	19041305	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	19041304	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1913A-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	20060912-3	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	20071203	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	20151112-1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	4810E-01024	1
ALLIANCE HEALTHCARE/FIS...	Citronensäure, wasserfreie	6492061	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-001	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-0006	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	CH:003/0913	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	CH12043112	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-01	5
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L130404201	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	L130404202	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1304042-02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K11-N020444/1975	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243222	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34291522	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	1406014-02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1512402	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15091401	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	24021502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380205	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	261BE-01024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	10G21-N05	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043119	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156818	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156827	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N012125/6000	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12B01No1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N040019/4900	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	22031401	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	27091303	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	26111301	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	27091304	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	28021404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	28021405	1

- 45 925 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 004 Chargen von 673 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 *Citronensäure, wasserfreie* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure, wasserfreie* 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	350	0	71 268
Typ B	0	180	0	73 772
Typ C	0	831	6	45 925

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,2832 % (> 98,9247 %)

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
20019	20019	0,00	33,68
20682	22463	14,35	40,04
20683	22463	4,95	37,45
20706	22463	14,74	39,82
20913	22463	6,23	34,92
21455	22463	13,63	41,10
21487	22463	5,00	36,13
22463	22463	0,00	38,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20012-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure-Monohydrat; Acidum citricum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* 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 *Citronensäure-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure-Mo...	82803249	20012	30	I 2009 000 297
Fagron	Citronensäure-Mo...	12D26-N02	20926	40	20120515
Caelo	Citronensäure-Mo...	15185301	22340	40	20150708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	22340 [†]	20
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	22617	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 106 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069125	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311807	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087512	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185304	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185317	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	P135/14	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069104	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125907	7
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069113	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125937	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069110	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069111	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069124	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069128	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069133	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069129	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038401	9
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038403	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311808	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311812	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311813	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087502	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087509	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087510	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	287593	1
Krieger	Citronensäure-Monohydrat	613001-1-P	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185309	1
VDL	Citronensäure-Monohydrat	263669	1
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	10111503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11041413	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208130	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208132	4
Krämer&Martin	Citronensäure-Monohydrat	11742009053020	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208133	1
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	11K01-N05	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125904	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125938	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1212937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215907	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215911	1
Sanacorp	Citronensäure-Monohydrat	1215937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069103	1
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	12D26-N02	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069105	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069106	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069126	1
Azelis	Citronensäure-Monohydrat	TH4120517	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087503	1

- 46 656 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 241 Chargen von 673 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 *Citronensäure-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure-Monohydrat* 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	71 508
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	95	11	46 656

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	89,6226 % (> 86,7925 %)

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
20012	20012	0,00	55,57
20926	20012	6,06	55,16
22340	20012	5,26	55,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Citrullin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21095-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Citrullin; Citrullinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* 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 *Citrullin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Citrullin	1310015-01	21095	40	20131120
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565	40	1411031
Euro OTC	Citrullin	1506014	21828	40	20150624*
Euro OTC	Citrullin	1604038	22560	40	20160523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 39 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565 [†]	19
Euro OTC	Citrullin	1506014	21828 [†]	20

- 73 913 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Citrullin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Citrullin	L1506014-01	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Citrullin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citrullin* 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	71 458
Typ B	0	39	0	73 913
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
21095	21565	9,75	50,88
21565	21565	0,00	50,08
21828	21828	0,00	48,36
22560	22560	0,00	46,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21063-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat; Clindamycini phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycin-2-di...	13166605	21063	40	1403485
Caelo	Clindamycin-2-di...	13166605	21116	40	20130624
Caelo	Clindamycin-2-di...	14257305	21798	40	AR-15-FG-015412-01
Caelo	Clindamycin-2-di...	15435801	22312	40	AR-16-FG-009129-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	21798 [†]	20
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	15435801	22312 [†]	20
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	21798SI	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	15435801	22312SI	60

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* 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	71 458
Typ B	0	75	85	73 792
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	46,8750 % (> 45,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
21063	21063	0,00	14,58
21116	21063	5,64	14,73
21798	21798	0,00	15,06
22312	22312	0,00	29,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clindamycinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20214-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycinhydrochlorid; Clindamycini hydrochloridum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

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 *Clindamycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clindamycinhydro...	2908019-01	20214	40	AR-12-FG-002697-01
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1111058-01	20757	80	20120516
Fagron	Clindamycinhydro...	13G24-N09	21224	40	1412075
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1511004	21996	40	20151123*
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1510038	22224	40	20151120*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	21239	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004	21996 [†]	20
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038	22224 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 83 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	813M-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	9
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	130709X8	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	10
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13j03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288654	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288655	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104101	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104102	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304995	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	14K04B05309851	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-311886	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	2714Q-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	25071401	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	151003801	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	5
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	700168	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003WS13091401	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	T03-05/1401041-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-02	3
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	11L20-No5	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	7
Phoenix 19.08.2010	Clindamycinhydrochlorid	2908019-01phoen	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	111158-01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11E12-N02	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12F19-N07	3
AHD	Clindamycinhydrochlorid	130402X5	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13a22-n01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	700168-0002	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	7BS64T1J0023	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003-WS10100301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	P-003-WS10100301	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19N06	1

- 46 679 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 247 Chargen von 673 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 *Clindamycinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycinhydrochlorid* 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	71 378
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	72	11	46 679

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	86,7470 % (> 83,1325 %)

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
20214	20214	0,00	17,97
20757	21996	3,15	24,55
21224	21224	0,00	21,05
21996	21996	0,00	22,47
22224	22224	0,00	23,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clioquinol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20095-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clioquinol; Clioquinolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* 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 *Clioquinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clioquinol	11304120	20895	40	20111208
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	21236	40	20131028
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	21246	40	AR-15-FG-009542-01
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913	40	20140926
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944	40	20151009*
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972	40	20140926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114413	21308	40
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913 [†]	20
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944 [†]	20
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 338 Spektren von 158 *Apo-Ident*-Kunden aus 106 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	5031302	1
Fagron	Clioquinol	1005090024	1
Caelo	Clioquinol	3041409	1
Noweda	Clioquinol	10057206	1
Fagron	Clioquinol	10341601	4
Caelo	Clioquinol	10341605	4
Euro OTC	Clioquinol	1102022-02	7
Caelo	Clioquinol	10341608	2
Gehe	Clioquinol	1102022-01	3
Caelo	Clioquinol	1130312	1
Caelo	Clioquinol	11304102	10
Caelo	Clioquinol	11304103	2
Caelo	Clioquinol	11304105	5
Caelo	Clioquinol	11304107	7
Caelo	Clioquinol	11304109	1
Caelo	Clioquinol	11304111	4
Caelo	Clioquinol	11304112	7
Caelo	Clioquinol	11304113	4
Caelo	Clioquinol	11304116	3
Caelo	Clioquinol	11304117	9
Caelo	Clioquinol	11304119	4
Caelo	Clioquinol	11304120	14
Caelo	Clioquinol	11304124	13
Fagron	Clioquinol	11K21-N18	4
Fagron	Clioquinol	11G20-N09	3
Caelo	Clioquinol	11B11-N19	1
Fagron	Clioquinol	11K21N18	1
Caelo	Clioquinol	1201034-01	10
Noweda	Clioquinol	120103401	1
Euro OTC	Clioquinol	1201034-02	13
Euro OTC	Clioquinol	121034-02	1
Fagron	Clioquinol	1205110014	1
Caelo	Clioquinol	1214I02562	1
Fagron	Clioquinol	12D02-N11	1
Fagron	Clioquinol	12F20-N05	4
Großhandel	Clioquinol	12L04-N08	11
Euro OTC	Clioquinol	1301014-02	4
Euro OTC	Clioquinol	1301014-01	3
Euro OTC	Clioquinol	13010104-03	1
Fagron	Clioquinol	13/26-N15	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-01	8
Euro OTC	Clioquinol	1301014-0Z	1
Euro OTC	Clioquinol	1303009-02	1
Caelo	Clioquinol	1309009-02	9
Euro OTC	Clioquinol	130900902	1
Caelo	Clioquinol	13114404	3
Caelo	Clioquinol	13114406	1
Phoenix	Clioquinol	13114408	5
Caelo	Clioquinol	13114410	1
Caelo	Clioquinol	13114413	6
Synthexim/Phoenix	Clioquinol	13114415	4
Caelo	Clioquinol	13114417	9
GEHE 04.08.2014	Clioquinol	13114418	4
Caelo	Clioquinol	13114422	7
Caelo	Clioquinol	13114423	5
Caelo	Clioquinol	13114424	7
Fagron	Clioquinol	1326-N15	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114427	2
Caelo	Clioquinol	13A29-N07	6
Großhandel	Clioquinol	13D15-N01	6
Fagron	Clioquinol	13DS15-N01	1
Caelo	Clioquinol	13F12-N20	2
Fagron	Clioquinol	13F12-N200463480	1
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	5
Unisan	Clioquinol	14/11-B03	1
Fagron	Clioquinol	14 11-B03-300049	1
Caelo	Clioquinol	1405080031	1
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-300049	1
Euro OTC	Clioquinol	140903101	1
Euro OTC	Clioquinol	1409031-01	4
Fagron	Clioquinol	1411-B03-300049	1
Euro OTC	Clioquinol	1409031-02	2
Caelo	Clioquinol	14359102	6
Caelo	Clioquinol	14353120	1
Caelo	Clioquinol	14359103	5
Caelo	Clioquinol	14359111	5
Caelo	Clioquinol	14359112	5
Caelo	Clioquinol	14359120	3
Caelo	Clioquinol	14359113	1
Fagron	Clioquinol	14C21806293104	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293104	3
Phönix	Clioquinol	14C21-B06	2
Fagron	Clioquinol	14c21B06293104	1
Phönix	Clioquinol	14C21-B08	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038	1
Euro OTC	Clioquinol	150903801	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-01	4
Euro OTC	Clioquinol	1509038-02	3
Fagron	Clioquinol	2014Q2562	1
Caelo	Clioquinol	16021505	1
Euro OTC	Clioquinol	2507212562	1
Fagron	Clioquinol	28031401	1
Fagron	Clioquinol	2514U2562	1
Caelo	Clioquinol	4613E2562	1
Caelo	Clioquinol	2814M-02562	1
Caelo	Clioquinol	3713A2562	1
Euro OTC	Clioquinol	B:2905031-03	1
Caelo	Clioquinol	5213A2562	1
Caelo	Clioquinol	3513I-02562	1
Nachprüfung	Clioquinol	3021U-02562	1
Caelo	Clioquinol	10341510	1
Euro OTC	Clioquinol	1305070109	1
Caelo	Clioquinol	130900903	1
Fagron	Clioquinol	13A29-N07-3398310111	1
Caelo	Clioquinol	130114-02	1

- 46 424 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 183 Chargen von 673 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 *Clioquinol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clioquinol* 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	71 378
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	287	51	46 424

Die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	84,9112 % (> 84,0237 %)

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
20895	21944	8,96	90,44
21236	21246	2,78	74,83
21246	21246	0,00	78,29
21913	21944	3,60	86,42
21944	21944	0,00	78,28
21972	21944	4,02	83,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clobetasolpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20030-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clobetasolpropionat; Clobetasoli propionas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* 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 *Clobetasolpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio...	13134705	21092	80	AR-15-FG-005328-01
Caelo	Clobetasolpropio...	13269505	21473	40	AR-15-FG-000622-02
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1211021-04	21611	40	1605044
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21802	40	AR-16-FG-008581-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21896	40	1607072
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1606022	22714	40	20160713*
Caelo	Clobetasolpropio...	15439504	22724	40	20160204
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21802SI	39	20141120
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21896SI	30	20141120
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1606022	22714SI	40	20160713*
Caelo	Clobetasolpropio...	15439504	22724SI	37	20160204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 466 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 152 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 396 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	82805079	20030	100
Euro OTC	Clobetasolpropionat	zu erfassen	21013	54
zu erfassen	Clobetasolpropionat	zu erfassen	21017	20
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	21473 [†]	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	21611 [†]	20
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21802 [†]	20
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21896 [†]	19
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470	60
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21802SI [†]	20
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21896SI [†]	15
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470SI	48

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch

- 73 556 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 546 Spektren von 195 *Apo-Ident*-Kunden aus 146 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Clobetasolpropionat	12342310	8
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4091512	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	1108044-04	24
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021/02	1
GEHE 21.03.2014	Clobetasolpropionat	1211021-02	31
Caelo	Clobetasolpropionat	11300707	3
Fagron	Clobetasolpropionat	11129-N07	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-03	24
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	13
Caelo	Clobetasolpropionat	121102104	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342309	13
Caelo	Clobetasolpropionat	13134701	11
Caelo	Clobetasolpropionat	13134704	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	6
Caelo	Clobetasolpropionat	13269502	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13269504	5
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269508	7
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13269507	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269510	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	16
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	20
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13g23n01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287727	2
Raben-Apotheke Mildenau	Clobetasolpropionat	13k08-b30-287727	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	3
Phoenix	Clobetasolpropionat	13K08B30287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13k08b30287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287729	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13k08b30287730	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1408018-01	11
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408015-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801801	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-02	15
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188501	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14188502	5

fortgesetzt auf folgender Seite

Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	14188503	7
Caelo	Clobetasolpropionat	14188504	4
Caelo	Clobetasolpropionat	14188506	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338005	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14338006	5
Caelo	Clobetasolpropionat	14338007	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14338008	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07	4
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293562	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293561	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305987	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302112	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	3
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302115	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302116	3
Caelo	Clobetasolpropionat	15234001	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15234003	4
Caelo	Clobetasolpropionat	15234004	6
Caelo	Clobetasolpropionat	15234009	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15246001	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15439503	3
Fagron	Clobetasolpropionat	15A14-B02-303125	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18111403	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NT0421M	2
Caelo	Clobetasolpropionat	2014E-02835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-02	14
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1105044-04	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-03	24
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-037-16	1
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	110804404	2
Caelo	Clobetasolpropionat	11300702	7
Caelo	Clobetasolpropionat	11300703	6
Fagron	Clobetasolpropionat	11L12-N05	4
Fagron	Clobetasolpropionat	11h10-n02	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107601	4
Gehe	Clobetasolpropionat	12107606	2
Kehr	Clobetasolpropionat	12107603	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107602	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107604	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107607	9
Caelo	Clobetasolpropionat	12107608	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107609	8
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-01	24
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102101	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121K021-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342303	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342306	8
Caelo	Clobetasolpropionat	12342308	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-N04	16
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	12J25-N01	6
Fagron	Clobetasolpropionat	12e08-n04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08N04	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13134702	7
Fagron	Clobetasolpropionat	13A-N04	2
Caelo	Clobetasolpropionat	20121012-4	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2111I-02835	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0486M	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	23111202	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101315	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BL2322/1012	3
Caelo	Clobetasolpropionat	3012Q02835	1
GEHE	Clobetasolpropionat	21022141/1	1
Caelo	Clobetasolpropionat	5071301	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1004036-03	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1004212835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	80616-1	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Gehe	Clobetasolpropionat	10D21-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11-05-N06	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-01	6
Noweda	Clobetasolpropionat	11101312	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300704	2
Fagron	Clobetasolpropionat	11D26-N04	1
Anzag	Clobetasolpropionat	11H10-N02	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1204037-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12/25-N01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12110-01	1
Alliance	Clobetasolpropionat	12342305	1
AHD, 24.05.2013	Clobetasolpropionat	12342307	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342312	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12e08n04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-n04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134703	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13269501	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01NT0421M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15031401	1
Caelo	Clobetasolpropionat	24081302	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2405212835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	31071302	1
Fagron	Clobetasolpropionat	3713M-02835	1
Phoenix 29.11.12	Clobetasolpropionat	700225	2
Crystal Pharma	Clobetasolpropionat	C0054/1	1
Alliance Health 17.01.2...	Clobetasolpropionat	APB00547/112010C	1
Noweda	Clobetasolpropionat	NR0671M	2
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	CL0-B12153/0711	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0292-M	1
Symbiotica	Clobetasolpropionat	121021-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14102416	1

- 46 216 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 148 Chargen von 673 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 *Clobetasolpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar

ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clobetasolpropionat* 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	466	0	71 152
Typ B	0	325	71	73 556
Typ C	0	460	86	46 216

Die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,7124 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	82,0707 % (> 81,3131 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	84,2491 % (> 83,6996 %)

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
21092	21092	0,00	12,04
21473	21473	0,00	14,40
21611	21611	0,00	14,33
21802	21802	0,00	15,64
21896	21896	0,00	11,53
22714	22714	0,00	14,39
22724	21092	2,42	11,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clonidinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20637-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clonidinhydrochlorid; Clonidini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* 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 *Clonidinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clonidinhydrochl...	12A03-N04	20637	40	1401149
Fagron	Clonidinhydrochl...	13I25-B07	21220	40	20131009
Fagron	Clonidinhydrochl...	14H11-B04-311163	21966	40	20140929
Fagron	Clonidinhydrochl...	14H11-B04-311163	21966SI	40	20140929

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 82 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	21966 [†]	20
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	entfällt	42
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	21966SI [†]	20

- 73 870 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Clonidinhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Clonidinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clonidinhydrochlorid* 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	71 458
Typ B	0	82	0	73 870
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,6829 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20637	20637	0,00	62,07
21220	20637	11,41	57,01
21966	20637	7,39	61,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clotrimazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20000-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clotrimazol; Clotrimazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* 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* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clotrimazol	91457249	20000	30	I 2009 000 254
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	20794	40	20120322
Caelo	Clotrimazol	13184113	21087	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	21114	40	20130815

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	21207	40	20130823
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	21259	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	21264	40	20140319
Caelo	Clotrimazol	13224220	21352	40	20130815
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229	40	20151111*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 268 Spektren aus insgesamt 1480 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clotrimazol	12320815	20861	30
Caelo	Clotrimazol	13224220	21353	40
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229†	20
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	22793	40

- 73 822 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 821 Spektren von 213 *Apo-Ident*-Kunden aus 215 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	6051501	1
Caelo	Clotrimazol	108/AKD1	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD3	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD6	1
Euro OTC	Clotrimazol	121003901	2
Pharmachem.Pößneck/Phoe...	Clotrimazol	12100039-02	1
Sanacorp	Clotrimazol	105/AKD1	1
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-02	24
Caelo	Clotrimazol	1306036-01	48
Caelo	Clotrimazol	12159902	13
Euro OTC	Clotrimazol	130603601	3
Euro OTC	Clotrimazol	130636-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-01	18
Euro OTC	Clotrimazol	130903401	3
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-02	14
Euro OTC	Clotrimazol	130903402	1
Caelo	Clotrimazol	13224204	2
Euro OTC	Clotrimazol	1309054-02	1
Caelo	Clotrimazol	1309034-C1	1
Caelo	Clotrimazol	132234216	1
Euro OTC	Clotrimazol	1314Q1276	1
Caelo	Clotrimazol	13224210	9
Caelo	Clotrimazol	13224211	4
gehe	Clotrimazol	13224212	6
Caelo	Clotrimazol	13224214	11
Caelo	Clotrimazol	13224216	5
Caelo	Clotrimazol	13224215	3
Caelo	Clotrimazol	13224217	8
Caelo	Clotrimazol	13224218	7
Caelo	Clotrimazol	13224219	5
Caelo	Clotrimazol	13224220	2
Caelo	Clotrimazol	13224221	1
Caelo	Clotrimazol	13224225	2
Caelo	Clotrimazol	13324204	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027	2
Euro OTC	Clotrimazol	140902701	2
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-01	12
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02	18
Euro OTC	Clotrimazol	140902702	2
Caelo	Clotrimazol	1409027-03	4
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-04	5
Euro OTC	Clotrimazol	140927-01	1
Caelo	Clotrimazol	14144905	10
Caelo	Clotrimazol	14144911	5
Caelo	Clotrimazol	14144912	3
Caelo	Clotrimazol	14144913	1
Caelo	Clotrimazol	14144917	3
Caelo	Clotrimazol	14144914	5
Caelo	Clotrimazol	14144918	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	14337801	6
Fagron	Clotrimazol	14223201	1
Caelo	Clotrimazol	14337802	4
Caelo	Clotrimazol	14337807	3
Caelo	Clotrimazol	14337809	7
Phönix Gotha	Clotrimazol	14337811	2
Caelo	Clotrimazol	14337812	2
Caelo	Clotrimazol	14337813	3
Caelo	Clotrimazol	14337814	4
Caelo	Clotrimazol	14337815	2
Caelo	Clotrimazol	14337817	6
Noweda	Clotrimazol	14337816	3
Caelo	Clotrimazol	14337818	4
Caelo	Clotrimazol	14337819	1
Caelo	Clotrimazol	14337828	2
Caelo	Clotrimazol	14337829	7
Caelo	Clotrimazol	14337830	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293544	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293542	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294932	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294935	1
Fagron	Clotrimazol	14B05B35294935	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299941	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291165	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291166	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b36-291166	1
Fagron	Clotrimazol	14b05b36291166	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291167	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291168	2
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299943	3
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291656	6
Caelo	Clotrimazol	14c04-b30-291656	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	4
Phoenix	Clotrimazol	14c04b31	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-B31	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-291660	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294939	6
Gehe	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299954	4
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-01	13
Fagron	Clotrimazol	14C04B32291657	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Caelo	Clotrimazol	15395602	2
Euro OTC	Clotrimazol	151003-01	1
Caelo	Clotrimazol	15395603	1
Caelo	Clotrimazol	15395604	3
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311054	1
Caelo	Clotrimazol	15395605	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311103	2
Oberlinden Apotheke	Clotrimazol	201401300378	2
Euro OTC	Clotrimazol	2214A-01276	1
Caelo	Clotrimazol	153965604	1
Euro OTC	Clotrimazol	23121408	1
Caelo	Clotrimazol	415050-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	418072-1-P	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1307/0065A	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	9041304	1
Caelo	Clotrimazol	1882321	1
Euro OTC	Clotrimazol	1006044-02	1
Caelo	Clotrimazol	311111	1
Noweda	Clotrimazol	10247316	1
Caelo	Clotrimazol	10247328	3
Kehr	Clotrimazol	10247331	1
Kehr	Clotrimazol	10247332	3
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-02	3
Euro OTC	Clotrimazol	110501402	1
Caelo	Clotrimazol	11/22-N10	1
Euro OTC	Clotrimazol	110805301	1
Phönix Gotha	Clotrimazol	1108053-01	8
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-02	10
Caelo	Clotrimazol	11305505	2
Fagron	Clotrimazol	11101209	1
Caelo	Clotrimazol	11081201	1
Caelo	Clotrimazol	11305507	2
Caelo	Clotrimazol	11305506	3
Caelo	Clotrimazol	11305513	10
Fagron	Clotrimazol	11G15-N10	1
Fagron	Clotrimazol	11A05-N14	1
Fagron	Clotrimazol	11E17-N10	3
Fagron	Clotrimazol	11D01-N06	1
Caelo	Clotrimazol	11-K21-N19	1
Gehe	Clotrimazol	11K21-N19	5
Fagron	Clotrimazol	11k21-n19	1
FARGON	Clotrimazol	11112-n10	1
Fagron	Clotrimazol	11L12-N10	4
Fagron	Clotrimazol	12/21-N01	6
Großhandel	Clotrimazol	12/21-N04	5
Euro OTC	Clotrimazol	1203040	2
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-01	4
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-02	12
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-03	15
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-01	30
Euro OTC	Clotrimazol	1209211276	1
Gehe	Clotrimazol	121003902	1
EuRho/Phönix	Clotrimazol	1210039-2	1
Kehr	Clotrimazol	12159904	3
Caelo	Clotrimazol	12159913	9
Caelo	Clotrimazol	12159911	3
Caelo	Clotrimazol	12159916	6
Fagron	Clotrimazol	12 21-N01	2
Caelo	Clotrimazol	1230809	1
Fagron	Clotrimazol	1221N04	1
Fagron	Clotrimazol	1221n04	1
Sanacorp	Clotrimazol	1230805	1
Caelo	Clotrimazol	12320805	4
Caelo	Clotrimazol	12320806	6
Caelo	Clotrimazol	12320807	3
Caelo	Clotrimazol	12320808	8
Caelo	Clotrimazol	12320809	3
Caelo	Clotrimazol	12320813	3
Caelo	Clotrimazol	12320814	9
Caelo	Clotrimazol	12320815	4
Caelo	Clotrimazol	1234567	1
Caelo	Clotrimazol	1259913	1
Fagron	Clotrimazol	12A05-N10	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	12B27-N05	6
Fagron	Clotrimazol	12a05-n10	1
Fagron	Clotrimazol	12E02-N12	11
Fagron	Clotrimazol	12e02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	12E30-N07	14
Fagron	Clotrimazol	12I16-N04	1
Euro OTC	Clotrimazol	12I21-N01	8
Fagron	Clotrimazol	12F02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	8
Fagron	Clotrimazol	12I21N04	1
FARGON	Clotrimazol	12i21-n04	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	3
Fagron	Clotrimazol	12K15-N01	1
FARGON	Clotrimazol	12I21-n04	2
Gehe/EuRho	Clotrimazol	12o3040-03	1
Caelo	Clotrimazol	13I48007	1
Caelo	Clotrimazol	13I84103	14
Caelo	Clotrimazol	13I84105	13
Caelo	Clotrimazol	13I84111	6
Caelo	Clotrimazol	13I841111	1
Caelo	Clotrimazol	13I84113	3
Caelo	Clotrimazol	13224201	15
Fagron	Clotrimazol	13C25-N10	11
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30	1
Fagron	Clotrimazol	20111018	7
Caelo	Clotrimazol	14337827	1
Fagron	Clotrimazol	20110113	1
Caelo	Clotrimazol	20111115	3
Fagron	Clotrimazol	20120603	3
Fagron	Clotrimazol	20151112-3	1
Caelo	Clotrimazol	26071305	1
Caelo	Clotrimazol	412091-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	20130207	1
Caelo	Clotrimazol	3513M-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	2313M01276	1
Fagron	Clotrimazol	4812E-01276 (NP)	1
Euro OTC	Clotrimazol	30011402	1
Euro OTC	Clotrimazol	700135	1
Caelo	Clotrimazol	700135-0006	1
Caelo	Clotrimazol	B:1024305	1
Fagron	Clotrimazol	C22H17CIN2	1
Caelo	Clotrimazol	B:1024705	1
Fagron	Clotrimazol	12b27-n05	1
Fagron	Clotrimazol	12E02N12	1

- 45 941 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 074 Chargen von 673 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* 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* 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	350	0	71 268
Typ B	0	130	0	73 822
Typ C	0	812	9	45 941

Die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,9038 % (> 98,5384 %)

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
20000	20000	0,00	41,84
20794	22229	2,53	48,60
21087	22229	2,84	46,46
21114	22229	3,35	44,63
21207	22229	4,91	43,05
21259	22229	5,41	45,66
21264	22229	5,12	43,60
21352	22229	3,49	46,36
22229	22229	0,00	48,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Coffein**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20962-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Coffein; Coffeinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* 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 *Coffein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Coffein	1211012-01	20962	40	1412248
Caelo	Coffein	12317911	21089	40	20121113
Caelo	Coffein	12317911	21205	40	20121113
Caelo	Coffein	13233105	21456	40	20131008
Caelo	Coffein	13233104	21548	40	20131008

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Coffein	2910019-03	20247	50
Caelo	Coffein	13233105	21456 [†]	20
Caelo	Coffein	13233104	21548 [†]	20
Euro OTC	Coffein	1603009	22517	40

- 73 822 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 36 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Coffein	11076807	2
Caelo	Coffein	12093418	1
Euro OTC	Coffein	1109017-01	2
Caelo	Coffein	12093410	1
Caelo	Coffein	1211012-01	1
Anzag 03.05.2013	Coffein	1205047-01	1
Euro OTC	Coffein	1211012-02	1
Caelo	Coffein	12317902	1
Caelo	Coffein	12317904	1
Caelo	Coffein	12317906	1
Caelo	Coffein	12317909	4
Euro OTC	Coffein	1307049-01	2
Euro OTC	Coffein	1411015-01	3
Caelo	Coffein	13233105	1
Caelo	Coffein	1503020-01	5
Euro OTC	Coffein	26081406	1
Euro OTC	Coffein	1503020-02	1
Euro OTC	Coffein	188921AX20	1
Caelo	Coffein	3212E-01281	1
Gatt-Koller / Phoenix	Coffein	5898/12135213	2
EUro/AHD	Coffein	121012-01	1

- 46 726 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 267 Chargen von 673 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 *Coffein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coffein* 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	71 418
Typ B	0	125	5	73 822
Typ C	0	35	1	46 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,1538 % (> 93,8462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,2222 % (> 88,8889 %)

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
20962	20962	0,00	44,88
21089	20962	9,12	43,17
21205	20962	5,89	44,01
21456	20962	5,90	43,32
21548	20962	3,71	44,98

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Coffeincitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20701-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Coffeincitrat; Coffeini citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* 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 *Coffeincitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	20701	40	1403477
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	21734	40	20150115
Gatt-Koller	Coffeincitrat	1783/05140715	21844	40	AR-15-FG-014994-01
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	22531	40	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	22729	40	20150115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Coffeincitrat	11F21-N05	20152	40
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	21734 [†]	20
Gatt-Koller	Coffeincitrat	1783/05140715	21844 [†]	20
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	22530	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 44 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Coffeincitrat	11082015A	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	7
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	2
Fagron	Coffeincitrat	15A05B03	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03302747	1
Rondell Apotheke	Coffeincitrat	15A05-B03-307309	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	2
Fagron	Coffeincitrat	10H02-N02	2
Fagron	Coffeincitrat	2714E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	204311282	1
Fagron	Coffeincitrat	CCD-1401	1
Fagron	Coffeincitrat	CCC1205	1
Fargon	Coffeincitrat	11F21-N05	1
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-318006	1
Fagron	Coffeincitrat	11/12-N13	1
Holderman 21.01.2013	Coffeincitrat	12C16-N03	2
Fargon	Coffeincitrat	12J05-N06	3
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	1
Fagron	Coffeincitrat	13B08-N02	3
Fagron	Coffeincitrat	13D30-No2	1
Fagron	Coffeincitrat	5013U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3513I-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	2002311282	1
Fgron	Coffeincitrat	2013Q-01282	1
Noweda	Coffeincitrat	CCC-1101	1
Fagron	Coffeincitrat	26021401	1
Fagron	Coffeincitrat	2813E1282	1
Fagron	Coffeincitrat	4213U01282	1

- 46 718 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 258 Chargen von 673 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 *Coffeincitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coffeincitrat* 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	71 418
Typ B	0	105	15	73 832
Typ C	0	29	15	46 718

Die Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	65,9091 % (> 59,0909 %)

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
20701	20701	0,00	85,85
21734	20701	11,74	88,82
21844	21844	0,00	52,99
22531	20701	17,98	87,90
22729	20701	6,28	89,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colecalciferol-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20921-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colecalciferol-Trockenkonzentrat; Cholecalciferolum pulveratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* 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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1210051-01	20921	40	1403341
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1304016-02	21240	40	20130425
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1502021-01	21914	40	20150309
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1508032	21949	40	20150901*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1103005-01	20353	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1502021-01	21914 [†]	20
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1508032	21949 [†]	20
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1602019	22504	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1608002	22749	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1012025-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	L1403012-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1210051-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	P500238	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1304016-01	1

- 46 756 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* 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	71 458
Typ B	0	135	25	73 785
Typ C	0	5	1	46 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	84,3750 % (> 82,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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 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
20921	20921	0,00	54,55
21240	20921	12,45	53,88
21914	21949	1,77	31,34
21949	21949	0,00	32,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Colistinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20318-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Colistinsulfat; Colistini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* 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 *Colistinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Colistinsulfat	07I18-N05	20318	40	AR-12-FG-008034-01
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	20915	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	21209	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	14E02-B03	21346	40	1501654

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	21619	40	1508600
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	21852	40	20150817*
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	22371	40	20160307*
Euro OTC	Colistinsulfat	1606008	22695	40	20160704*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 298 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 105 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	21619 [†]	20
Euro OTC	Colistinsulfat	1406002-01	21700	45
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	21852 [†]	20
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	22371 [†]	20

- 73 847 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Colistin-sulfat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Colistinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Colistin-sulfat* 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	320	0	71 298
Typ B	0	105	0	73 847
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20318	20318	0,00	24,68
20915	21619	4,58	25,07
21209	21852	3,41	26,48
21346	21346	0,00	27,11
21619	21619	0,00	26,06
21852	21852	0,00	26,33
22371	22371	0,00	23,52
22695	22695	0,00	29,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20775-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cromoglicinsäure...	12C09-N02	20775	79	1401553
Caelo	Cromoglicinsäure...	11114501	20776	80	20110518
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1112003-01	20778	40	20120426
Fagron	Cromoglicinsäure...	13G24-N04	21260	40	20130515

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cromoglicinsäure...	13232802	21375	20	1505352
Caelo	Cromoglicinsäure...	13232802	21376	80	20130905
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1403017-01	21981	40	20140505
Caelo	Cromoglicinsäure...	15224404	21990	40	20150625
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1510018	22231	40	20151109*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 459 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 159 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	11114502	20289	40
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	13232802	21376 [†]	20
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1403017-01	21981 [†]	20
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15224404	21990 [†]	20
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1510018	22231 [†]	20
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1403017-01	21981SI	60
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15224404	21990SI	60
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1510018	22231SI	60

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 652 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	13G24-N04	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	5113A-02831	1
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	12D26-N12	1
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	13E22-N11	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	12301101	2
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1403017-01	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	12301102	1

- 46 754 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* 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	459	0	71 159
Typ B	0	159	141	73 652
Typ C	0	8	0	46 754

Die Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,6928 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	53,0000 % (> 52,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20775	20775	0,00	62,05
20776	22231	19,36	67,86
20778	22231	31,29	68,62
21260	22231	7,43	63,67
21375	21375	0,00	57,23
21376	21375	8,16	62,91
21981	22231	18,60	63,15
21990	22231	17,15	64,69
22231	22231	0,00	62,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cyanocobalamin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21299-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cyanocobalamin; Cyanocobalaminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* 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 *Cyanocobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cyanocobalamin	13342803	21299	40	AR-15-FG-005429-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479	40	AR-15-FG-014917-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635	40	AR-15-FG-005214-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867	40	20150708*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872	40	0000010479
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441	40	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536	30	20160509*
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI	40	AR-15-FG-014917-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI	40	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI	30	0000010479
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI	40	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI	40	20160509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 158 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 215 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	9351704	20858	40
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479 [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635 [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867 [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872 [†]	20
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441 [†]	20
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI [†]	15
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI [†]	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch

- 73 737 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cyanocobalamin	5061204	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Cyanocobalamin	9324102	2
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	4
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324113	1
Caelo	Cyanocobalamin	9336904	1
Caelo	Cyanocobalamin	9373503	2
Caelo	Cyanocobalamin	9336907	1

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Cyanocobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyanocobalamin* 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	460	0	71 158
Typ B	0	215	0	73 737
Typ C	0	9	4	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* 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:

Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,2093 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
21299	21299	0,00	17,51
21479	21479	0,00	27,18
21635	21635	0,00	22,29
21867	21867	0,00	22,17
21872	21872	0,00	20,09
22441	22441	0,00	28,63
22536	22536	0,00	34,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cyproteronacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20593-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* 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 *Cyproteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cyproteronacetat	12B14-N06	20593	30	1401557
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	21262	40	1501534
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985	55	1602654
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665	40	20150921

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 165 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 453 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 126 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Cyproteronacetat	12B14-N06	20593 [†]	10
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	20603	40
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985 [†]	20
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985SI	23
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665SI	33

- 73 826 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cyproteronacetat	8B11-N06	1
Fagron	Cyproteronacetat	13/16-N04	1
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-N04	4
Fagron	Cyproteronacetat	13/09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	12L19-N05	2
Fagron	Cyproteronacetat	13j16n04	1
Fagron	Cyproteronacetat	APCPA130201C	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	1
Fagron	Cyproteronacetat	12D02-N13	1
Fagron	Cyproteronacetat	12F25-N09	2
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	B0392/110020	3

- 46 743 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Cyproteronacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyproteronacetat* 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	165	0	71 453
Typ B	0	119	7	73 826
Typ C	0	17	2	46 743

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,3636 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	94,4444 % (> 92,0635 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20593	20593	0,00	43,01
21262	21262	0,00	39,36
21985	21985	0,00	42,66
22665	21985	7,77	40,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20530-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat; Cysteinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* 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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1112015-01	20530	40	AR-13-FG-009216-01
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1112015-02	20630	40	20120510
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1304019-01	21325	40	20130517
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1507006	21840	40	0000010551

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Behr	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	P-07014800	20422	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1507006	21840 [†]	20
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1510015	21941	60
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1603018	22516	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1311040-01	2
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1408003-01	4
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	14080031-01	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1112015-01	2
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1206015-01	2
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1304019-01	5
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1603018-01	1

- 46 745 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* 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	71 458
Typ B	0	160	0	73 761
Typ C	0	17	0	46 743

Die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20530	20530	0,00	44,23
20630	20530	4,17	44,09
21325	21840	4,16	28,92
21840	21840	0,00	30,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cystin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20515-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cystin; Cystinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* 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 *Cystin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cystin	1104017-01	20515	40	AR-13-FG-002772-01
Euro OTC	Cystin	1307052-01	21328	40	20130918
Euro OTC	Cystin	1408016-01	21715	40	20140911
Euro OTC	Cystin	1603010	22523	40	20160406*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cystin	1408016-01	21715 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cystin	2081301	1
Euro OTC	Cystin	1207013-01	3
Euro OTC	Cystin	3021502	1
Fagron	Cystin	12D26-B04-285823	2
Euro OTC	Cystin	1204090	1
Euro OTC	Cystin	26081408	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Cystin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cystin* 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	71 458
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20515	20515	0,00	37,41
21328	20515	5,66	37,38
21715	22523	6,48	36,98
22523	22523	0,00	37,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **D-(+)-Mannose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21035-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

D-(+)-Mannose

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe D-(+)-Mannose 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-(+)-Mannose sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	21035	40	1405612
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	21286	40	20111130
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1503016-01	22272	40	20150319

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-(+)-Mannose. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-(+)-Mannose.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
mikroChem	D-(+)-Mannose	A-04052011/R3878	20257	40
Vitaworld	D-(+)-Mannose	5449324	21070	40
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1503016-01	22272 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 10 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe D-(+)-Mannose.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-01	2
Productos Quimicos	D-(+)-Mannose	16000524	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R4640	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4639	2
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4638	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4641	1
Denk	D-(+)-Mannose	R-4680	1

- 46 752 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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-(+)-Mannose 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-(+)-Mannose 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	71 498
Typ B	0	60	40	73 852
Typ C	0	5	5	46 752

Die Substanz/Substanzgruppe D-(+)-Mannose 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	60,0000 % (> 57,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
21035	21035	0,00	48,18
21286	21035	5,61	44,63
22272	21035	7,53	45,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dapson**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 22489-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dapson; Dapsonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* 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 *Dapson* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dapson	160735	22489	40	20160405*
Caelo	Dapson	16073502	22736	40	20160405

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dapson	160735	22489 [†]	20
Caelo	Dapson	16073502	22577	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Dapson*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Dapson* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dapson* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22489	22489	0,00	106,33
22736	22489	27,73	108,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dequaliniumchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20350-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dequaliniumchlorid; Dequalinii chloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* 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 *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dequaliniumchlorid	1166204	20350	40	AR-12-FG-007019-01
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	20475	40	AR-13-FG-000831-01
Fagron	Dequaliniumchlorid	11D29-N11	20660	80	20110519
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	21269	40	20130121

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	21296	40	1412076
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386	40	20121228
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387	40	20121228
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617	40	20140623
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295	40	20160121*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 218 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 465 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	9336412	20254	45
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077503	20716	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386 [†]	20
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387 [†]	80
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617 [†]	20
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295 [†]	20
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387SI	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617SI	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295SI	60

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 487 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 72 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-02	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	13348805	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	4
Lamotte/Spangroh	Dequaliniumchlorid	15218404	2
S.Binder	Dequaliniumchlorid	1210008-04	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077510	6
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361911	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dequaliniumchlorid	1405012-01	4
Caelo	Dequaliniumchlorid	13/26-N10	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-02	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218401	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218407	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-304432	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1010022-01	2
Phönix	Dequaliniumchlorid	10127-N02Retest	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	10H05-N07	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1110002-01	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077508	4
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	1
Anzag ek:7.89EUR	Dequaliniumchlorid	11166204	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166209	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-02	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-03	2
Noweda	Dequaliniumchlorid	12b14-n05	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12B14-N05	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12D05-N09	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	15061204	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	220812K2	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1103045-01	1

- 46 690 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 247 Chargen von 673 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 *Dequaliniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dequaliniumchlorid* 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	71 218
Typ B	0	449	16	73 487
Typ C	0	63	9	46 690

Die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,5591 % (> 95,9140 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	87,5000 % (> 83,3333 %)

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
20350	20350	0,00	72,19
20475	20475	0,00	70,72
20660	20350	19,54	70,74
21269	20350	18,21	66,79
21296	21296	0,00	56,66
21386	21296	30,65	61,05
21387	21296	9,46	64,14
21617	21296	9,09	62,34
22295	22295	0,00	53,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Desoxycholsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20412-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Desoxycholsäure; Deoxycholic acidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure* 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 *Desoxycholsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
New Zealand P...	Desoxycholsäure	0411656	20412	40	AR-12-FG-009964-01
New Zealand P...	Desoxycholsäure	0411656	20537	40	20110622
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	21967	40	AR-16-FG-004648-01
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	22575	40	20130611

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	21967 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
SAFICALCAN	Desoxycholsäure	413678	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE 21.10.2014	Desoxycholsäure	13F13-N06	1
Gehe	Desoxycholsäure	2012060253	1
Fagron	Desoxycholsäure	13J21-N14	1
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	1
Fagron	Desoxycholsäure	12L14-N07	1
new zealand pharmaceuti...	Desoxycholsäure	411656	1

- 46 755 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Desoxycholsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Desoxycholsäure* 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	71 458
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	6	1	46 755

Die Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20412	20412	0,00	35,59
20537	20412	6,67	37,98
21967	21967	0,00	36,66
22575	21967	19,30	35,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexamethason**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20009-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethason; Dexamethasonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* 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 *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethason	81002179	20009	30	I 2009 000 272
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21289	40	1407432
Caelo	Dexamethason	13084315	21403	40	AR-15-FG-006810-01
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850	45	20130328

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364	30	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850SI	35	20130328
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI	30	20160225*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 368 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 200 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1012005-01	20188	45
Caelo	Dexamethason	13084306	21062	40
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	21078	40
Caelo	Dexamethason	13084315	21403 [†]	20
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850 [†]	15
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364 [†]	15
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850SI [†]	10
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI [†]	15

- 73 752 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 279 Spektren von 123 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix Goettin	Dexamethason	117113352302	1
Caelo	Dexamethason	10369921	2
Caelo	Dexamethason	11D26-N10	2
Caelo	Dexamethason	12033301	4
Caelo	Dexamethason	12033315	5
Euro OTC	Dexamethason	1209008-01	8
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	20
Euro OTC	Dexamethason	120900802	3
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	19
Euro OTC	Dexamethason	130300701	3
Euro OTC	Dexamethason	1303007-02	3
Euro OTC	Dexamethason	130300702	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007-03	3
Caelo	Dexamethason	13084306	4
Sanacorp	Dexamethason	13084308	4
Caelo	Dexamethason	13084307	2
Caelo	Dexamethason	13084309	1
Gehe 8.04.2014	Dexamethason	13084310	8
Caelo	Dexamethason	13084313	4
Caelo	Dexamethason	13084316	2
Caelo	Dexamethason	13084317	6
Caelo	Dexamethason	13084319	1
Caelo	Dexamethason	13084320	3
Caelo	Dexamethason	13352302	6
Caelo	Dexamethason	13352304	1
Caelo	Dexamethason	13352308	4
Caelo	Dexamethason	13352310	3
Phönix Gotha	Dexamethason	13352311	2
Caelo	Dexamethason	13352309	2
Caelo	Dexamethason	13352312	4
Fagron	Dexamethason	13D12-N19	1
Fagron	Dexamethason	13G08-N13	5
Phoenix	Dexamethason	13g08n13	1
Caelo	Dexamethason	14196402	2
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-294030	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294032	1
Caelo	Dexamethason	15054602	1
Caelo	Dexamethason	15054609	2
Euro OTC	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
Caelo	Dexamethason	15054606	1
Caelo	Dexamethason	15054605	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01	1
Caelo	Dexamethason	15054611	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304636	1
Caelo	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	15I04-B04-315528	1
Caelo	Dexamethason	90939399	1
Fagron	Dexamethason	2314A-01327	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamethason	15C16-B07-308252	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-01	1
Fagron	Dexamethason	7H21N03	1
Phönix Gotha	Dexamethason	9383629	1
Caelo	Dexamethason	10369919	2
Caelo	Dexamethason	10369917	1
Fagron	Dexamethason	9383631	1
Caelo	Dexamethason	10369920	8
Phoenix	Dexamethason	10369928	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Dexamethason	10369922	1
Euro OTC	Dexamethason	1107006-01	1
Euro OTC	Dexamethason	110700601	1
Noweda	Dexamethason	1107006-02	1
Noweda	Dexamethason	1111055-01	8
Euro OTC	Dexamethason	111105501	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-02	3
Fagron	Dexamethason	11F30-N02	1
Fagron	Dexamethason	11L08-N01	2
Euro OTC	Dexamethason	12030320	1
Anzag	Dexamethason	1203032-01	5
Phönix	Dexamethason	120303201	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-02	6
Caelo	Dexamethason	12033305	5
Caelo	Dexamethason	12033304	1
Caelo	Dexamethason	12033306	2
Caelo	Dexamethason	12033307	5
Sanofi-Chimie, FR/ Noweda	Dexamethason	12033308	2
Caelo	Dexamethason	12033312	1
Caelo	Dexamethason	12033314	9
GEHE	Dexamethason	12033317	5
Caelo	Dexamethason	12033318	6
Caelo	Dexamethason	12091306	1
Caelo	Dexamethason	12165803	2
Caelo	Dexamethason	12165804	2
Anzag	Dexamethason	1233305	1
Fagron	Dexamethason	12B06-N12	5
Fagron	Dexamethason	12D26-N09	2
Fagron	Dexamethason	12H21-N11	3
Caelo	Dexamethason	13084304	2
Caelo	Dexamethason	13084305	4
Caelo	Dexamethason	13084314	1
Caelo	Dexamethason	130854306	1
Gehe	Dexamethason	13D12-N09	5
Euro OTC	Dexamethason	2803211327	1
Euro OTC	Dexamethason	1512211327	1
Caelo	Dexamethason	3084310	1
Euro OTC	Dexamethason	5213A1327	1
Caelo	Dexamethason	72134487	1
Euro OTC	Dexamethason	B:1111055-01	1
Caelo	Dexamethason	DM-MIC10005K	1
Fagron	Dexamethason	DZ11005K12B06-N12	1
Euro OTC	Dexamethason	DZ11005K	1

- 46 483 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 188 Chargen von 673 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 *Dexamethason* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethason* 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	250	0	71 368
Typ B	0	200	0	73 752
Typ C	0	276	3	46 483

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,9247 % (> 97,8495 %)

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
20009	20009	0,00	8,29
21289	21289	0,00	21,40
21403	21403	0,00	11,18
21850	21289	10,38	20,59
22364	22364	0,00	10,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexamethasonacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20313-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethasonacetat; Dexamethasoni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* 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 *Dexamethasonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	20313	40	AR-12-FG-008544-01
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	21301	40	1412430
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593	40	1502537
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614	40	20140620

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815	40	20140807
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI	30	20140620
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI	30	20140807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 358 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 232 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dexamethasonacetat	10145912	20325	40
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593 [†]	20
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614 [†]	20
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815 [†]	20
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437	60
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI [†]	15
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI [†]	15
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437SI	42

- 73 720 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 62 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-02	5
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-03	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100407	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13100408	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260701	3
Caelo	Dexamethasonacetat	13260702	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	3
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-03	4
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-02	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	140502402	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200201	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14200205	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379609	1
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007-01	4
Caelo	Dexamethasonacetat	11093215	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021801	4
GEHE	Dexamethasonacetat	12021805	1
VDL	Dexamethasonacetat	12021803	3
Caelo	Dexamethasonacetat	12021814	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100401	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100403	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13100404	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13100406	2
Caelo	Dexamethasonacetat	3913Q-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	4113I-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021811	1

- 46 700 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 258 Chargen von 673 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 *Dexamethasonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethasonacetat* 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	260	0	71 358
Typ B	0	181	51	73 720
Typ C	0	62	0	46 700

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	78,0172 % (> 76,7241 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 90,3226 %)

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
20313	20313	0,00	28,16
21301	21301	0,00	29,62
21593	21593	0,00	24,95
21614	21301	6,28	29,12
21815	21593	9,12	26,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	22318-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat; Dextromethorphan hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* 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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dextromethorphan...	15D23-B07-308849	22318	40	AR-16-FG-008487-02
Fagron	Dextromethorphan...	15D23-B07-308849	22326	40	20150508

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 52 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	15D23-B07-308849	22318 [†]	20
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	15D23-B07-308849	22326 [†]	20
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	14H27-B04-299502	entfällt	7
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16A22-B03-321371	entfällt	5

- 73 900 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* 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	71 538
Typ B	0	52	0	73 900
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 88,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22318	22318	0,00	45,01
22326	22318	1,86	44,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **D-Galactose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20326-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

D-Galactose; D-Galactopyranose

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *D-Galactose* 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-Galactose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Kaden Biochem...	D-Galactose	13	20326	40	AR-12-FG-007063-01
Hirundo	D-Galactose	6878838-1209	20841	40	1401136
Falcento	D-Galactose	007223PF3	20894	40	20130128
Fagron	D-Galactose	13I13-B40-287993	21762	40	AR-15-FG-008936-01
Fagron	D-Galactose	14H05-B09-310972	22259	40	20140818

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 110 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
inalc	D-Galactose	372PF1	20259	30
Fagron	D-Galactose	11F30-N08	20839	40
Fagron	D-Galactose	13I13-B40-287993	21762 [†]	20
Fagron	D-Galactose	14H05-B09-310972	22259 [†]	20

- 73 842 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	D-Galactose	12223PF4	2
inalco	D-Galactose	212619PF5	1
Falcento	D-Galactose	1223PF4	3
Falcento	D-Galactose	2223PF4	3
Falcento	D-Galactose	5223PF4	3
Falcento	D-Galactose	222PF4	1
Falcento	D-Galactose	122PF4	1
Falcento	D-Galactose	13223PF4	1
Phönix	D-Galactose	39223PF3	2
Falcento	D-Galactose	2014	1
Falcento	D-Galactose	48223PF2	1
Falcento	D-Galactose	10440003	2
Phönix 04.03.2014	D-Galactose	*6878838-13507	1
falcento	D-Galactose	322619PF5	1
Fagron	D-Galactose	10E06-N01	1
Fagron	D-Galactose	11L19-N07	1
Fagron	D-Galactose	12B09-N02	1
Ruth	D-Galactose	142185443	1
AppliChem	D-Galactose	2K003859	1

- 46 733 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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-Galactose* 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-Galactose* 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	71 418
Typ B	0	100	10	73 842
Typ C	0	28	1	46 733

Die Substanz/Substanzgruppe *D-Galactose* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	90,9091 % (> 88,1818 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	96,5517 % (> 86,2069 %)

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
20326	20326	0,00	47,89
20841	20841	0,00	51,46
20894	21762	11,89	49,11
21762	21762	0,00	47,95
22259	21762	5,00	48,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Diclofenac-Natrium**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20022-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Diclofenac-Natrium; Diclofenacum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* 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 *Diclofenac-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diclofenac-Natrium	80110508	20022	30	I 2009 000 267
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	20883	29	20120815
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	20886	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	21261	40	20130123

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467	40	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470	40	20130826
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016	22694	40	20160808*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 259 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 359 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	21330	40
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467 [†]	20
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470 [†]	20
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-307452	21979	60

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 78 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diclofenac-Natrium	5041401	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	5081501	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	10031505	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	11091404	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12214220	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214202	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05-289773	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214304	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214308	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214309	2
Fischar/Phönix	Diclofenac-Natrium	13214311	6
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214312	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214317	4
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214318	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	4
Caelo	Diclofenac-Natrium	13H22-N10	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-03	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	14031411	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-01	7
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-02	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	25041403	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	RDS/1405/0159A	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169604	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	10335805	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	11091201	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1111040-01	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11301804	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11G12-N06	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-01	8
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-02	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214205	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214206	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	1
Anzag Kassel 270812	Diclofenac-Natrium	12A10-N03	1
Europarm/Otto	Diclofenac-Natrium	135796	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12G02-N07	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	13111203	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214303	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-02	1

- 46 684 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 246 Chargen von 673 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 *Diclofenac-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diclofenac-Natrium* 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	259	0	71 359
Typ B	0	140	0	73 812
Typ C	0	78	0	46 684

Die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6834 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 92,3077 %)

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
20022	20022	0,00	58,65
20883	22694	6,85	59,54
20886	22694	11,45	58,81
21261	22694	9,22	60,25
21467	20022	12,45	57,39
21470	20022	7,92	58,35
22694	22694	0,00	59,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Diltiazemhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20043-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Diltiazemhydrochlorid; Diltiazemi hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* 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 *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diltiazemhydroch...	91400279	20043	30	I 2009 000 345
Fagron	Diltiazemhydroch...	14C12-B04	21270	40	20140417
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21300	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21406	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21407	40	20131028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 428 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	21406 [†]	20
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	21407 [†]	20
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	161908	22631	40

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 540 Spektren von 165 *Apo-Ident*-Kunden aus 173 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212421	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1091503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133022	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13031501	1
11.08.14 Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346901	8
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196104	9
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196106	4
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346902	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346903	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346904	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346905	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346908	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346915	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	135968-0009	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	1359680007	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	25
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24B04286569	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286571	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-289432	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059133	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1405904	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059502	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059504	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059513	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059514	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595143	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059521	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318402	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318403	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318409	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318410	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318412	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318413	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318414	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318416	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1459513	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	12
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292757	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292759	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294134	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22B08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08299781	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299783	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299782	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15/246/DI	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212801	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212802	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1521806	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230000000000000000	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212806	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230501	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230502	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230503	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230507	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230510	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230512	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230514	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414301	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414302	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414304	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414305	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305400	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-310792	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-316667	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316667	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18061511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23121402	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	25041401	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-01314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-0314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-13114	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	6031302	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-10515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10069509	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	612213562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	9J14-N17	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212404	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10D28-N23	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212413	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10808-N01	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212411	1
Fiebig ek:12.27 01.08.12	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11-01-N08	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11091301	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134107	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134113	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134115	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134103	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	11134117	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134119	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134121	3
Phönix 13.11.12	Diltiazemhydrochlorid	11A17-N13	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11E18-N04	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I01-N08	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11J28-04511	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11J28-N05	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	111012-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133006	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133008	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133009	8
Kehr	Diltiazemhydrochlorid	12133010	18
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133011	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133014	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133023	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133028	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133029	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176801	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133032	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176804	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12177101	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12d05-n07	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-n07	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N070	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N100102/574	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12K07-N02	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12L12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1319604	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196103	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196105	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196107	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1334609	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02N05	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13a02-n05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N005	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-No5	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286570	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286571	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305299	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305399	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414309	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2310213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20160812-1	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3313U-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2704213562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3713M-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-04511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-19911	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1233011	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134101	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1396103	1

- 46 222 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 118 Chargen von 673 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 *Diltiazemhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diltiazemhydrochlorid* 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	190	0	71 428
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	503	37	46 222

Die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	93,1481 % (> 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
20043	20043	0,00	44,08
21270	20043	8,99	49,22
21300	20043	8,22	38,15
21406	20043	8,95	31,66
21407	20043	7,33	32,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dimethylfumarat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21558-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dimethylfumarat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* 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 *Dimethylfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dimethylfumarat	13269801	21558	40	1506634
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	21833	40	20141125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dimethylfumarat	13269801	21558 [†]	20
Fagron	Dimethylfumarat	13J01-N04	21729	60
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	21833 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Dimethylfumarat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Dimethylfumarat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimethylfumarat* 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	71 538
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21558	21558	0,00	57,63
21833	21558	4,96	66,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diphenhydraminhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20186-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenhydraminhydrochlorid; Diphenhydramini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* 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 *Diphenhydraminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diphenhydraminhy...	82811299	20186	40	AR-12-FG-002704-01
Caelo	Diphenhydraminhy...	12329816	21304	40	20121119
Caelo	Diphenhydraminhy...	12329816	21464	30	20121119

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	82811299	20186 [†]	10
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	82811179	20321	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	21464 [†]	30

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 40 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PHOENIX 29.01.2013	Diphenhydraminhydrochlorid	120208	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2041403	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329815	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072602	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331810	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13100462	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331813	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13343104	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220404	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220405	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	20071502	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	4061205	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	5121204	1
Finze	Diphenhydraminhydrochlorid	9F05-N04	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	31031508	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	10122030	4
Caesar/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007714	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007715	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007702	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007721	3
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Phoenix, 18.09.2012	Diphenhydraminhydrochlorid	12F28-N01	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12J04-N02	2
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	13A14-B40	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	25071306	1

- 46 722 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 262 Chargen von 673 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 *Diphenhydraminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenhydraminhydrochlorid* 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	71 508
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	40	0	46 722

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)

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
20186	20186	0,00	52,47
21304	20186	9,33	58,41
21464	20186	8,46	57,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Diphenylcyclopropenon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20934-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Diphenylcyclopropenon; Diphenylcyclopropenonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* 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 *Diphenylcyclopropenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diphenylcyclopro...	12L17-N07	20934	40	1407599
Fagron	Diphenylcyclopro...	13I26-N12	21342	40	1504598
Fagron	Diphenylcyclopro...	13I26-N12	21539	30	20130920
Fagron	Diphenylcyclopro...	15J12-B01-316620	22362	40	9341

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 468 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 27 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	21539 [†]	5
Fagron	Diphenylcyclopropenon	15J12-B01-316620	22362 [†]	20
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-327812	entfällt	2

- 73 925 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Diphenylcyclopropenon*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Diphenylcyclopropenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenylcyclopropenon* 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	150	0	71 468
Typ B	0	27	0	73 925
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 77,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20934	20934	0,00	30,39
21342	21342	0,00	75,06
21539	21342	2,44	76,07
22362	22362	0,00	24,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Doxycyclinhyclat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20796-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Doxycyclinhyclat; Doxycyclini hyclas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* 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 *Doxycyclinhyclat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20796	40	1404233
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20821	40	20120807
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312218	22242	40	20150216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312218	22242 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Doxycyclinhyclat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Löwen City-Apotheke Bar...	Doxycyclinhyclat	2042015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Doxycyclinhyclat	10022014	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Doxycyclinhyclat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxycyclinhyclat* 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	71 498
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20796	20796	0,00	32,15
20821	20796	1,96	31,72
22242	20796	10,24	32,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Doxylaminhydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20315-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxylaminhydrogensuccinat; Doxylamini hydrogenosuccinas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* 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 *Doxylaminhydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxylaminhydroge...	700296	20315	40	AR-12-FG-010234-01
Fagron	Doxylaminhydroge...	14F03-B01_293498	21542	40	1410524
Fagron	Doxylaminhydroge...	15F01-B04-309189	22601	40	AR-16-FG-011361-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	20477	40
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01293498	21542 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E29-N03	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-296846	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12G10-N03	6
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	6
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11G20-N10	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13E29-N03	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13/26-N14	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11K17-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12K21-N01	2

- 46 733 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Doxylaminhydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxylaminhydrogensuccinat* 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	71 498
Typ B	0	59	1	73 892
Typ C	0	21	8	46 733

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	98,3333 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	72,4138 % (> 62,0690 %)

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
20315	20315	0,00	27,24
21542	21542	0,00	27,06
22601	22601	0,00	35,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Drofeninhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20320-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Drofeninhydrochlorid; Drofenini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid* 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 *Drofeninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Drofeninhydrochl...	10K29	20320	40	AR-12-FG-009284-01
Fagron	Drofeninhydrochl...	13I09-N05	21275	40	20130524

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Drofeninhydrochlorid	11J24-N01	1
Fagron	Drofeninhydrochlorid	12D04-N03	1

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Drofeninhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Drofeninhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20320	20320	0,00	30,62
21275	20320	13,09	31,58

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Econazolnitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20849-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Econazolnitrat; Econazoli nitras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Econazolnitrat* 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 *Econazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Econazolnitrat	12H08-N02	20849	40	1312442
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	21268	40	20110606
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	22392	40	AR-16-FG-011359-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Econazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	22392SI	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Econazolnitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-289953	2
Fagron	Econazolnitrat	13D22-N06	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Econazolnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Econazolnitrat* 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	71 498
Typ B	0	22	18	73 912
Typ C	0	1	2	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Econazolnitrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	55,0000 % (> 47,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20849	20849	0,00	31,92
21268	20849	12,78	35,91
22392	22392	0,00	31,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eosin gelblich**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20571-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eosin gelblich; Eosinum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* 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 *Eosin gelblich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	20571	39	1405095
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	20900	55	20120607
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	20932	40	20130925
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	21208	40	20130925

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	22261	40	1604114
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22534	40	1608469
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22660	40	20141219

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 294 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 324 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 66 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	20571 [†]	1
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	20900 [†]	5
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	22261 [†]	20
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22535	40

- 73 886 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eosin gelblich	13I11-N03	1
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	2
Caelo	Eosin gelblich	14H28-M05	2
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M09	3
Fagron	Eosin gelblich	15G01T03025959	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/15/13	1
Fagron	Eosin gelblich	11E25-N01	1
Fagron	Eosin gelblich	11F21-N10	1
Sanacorp	Eosin gelblich	12E25-N01	5
Caelo	Eosin gelblich	12e25-n01	1
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	1
Fagron	Eosin gelblich	12H28-N08	2
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/16/11	1
Fargon/Sanacorp	Eosin gelblich	13/11-No3	1
Fagron	Eosin gelblich	2512A-01357	1
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	2

- 46 735 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 271 Chargen von 673 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 *Eosin gelblich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eosin gelblich* 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	289	5	71 324
Typ B	0	65	1	73 886
Typ C	0	14	13	46 735

Die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* 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 % (> 99,9886 %)	98,2993 % (> 97,2789 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	98,4848 % (> 93,9394 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	51,8519 % (> 40,7407 %)

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
20571	20571	0,00	90,30
20900	20571	20,98	88,05
20932	20571	21,57	82,84
21208	20571	20,40	81,35
22261	22261	0,00	59,41
22534	22534	0,00	64,24
22660	20571	14,86	89,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ephedrinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20993-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ephedrinhydrochlorid; Ephedrini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* 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 *Ephedrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ephedrinhydrochl...	12017217	20993	40	1511635
Caelo	Ephedrinhydrochl...	13323305	21322	40	20131113
Caelo	Ephedrinhydrochl...	14378502	21803	40	20150106
Caelo	Ephedrinhydrochl...	161197	22436	40	20160420*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103408	20228	40
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	21803 [†]	20
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	161197	22436 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GATT-KOLLER/PHOENIX	Ephedrinhydrochlorid	915/03141314	2
Phoenix 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	1332303	1
Gehe am 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	13323303	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323302	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323305	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323309	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323310	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323316	1
Phönix	Ephedrinhydrochlorid	13323315	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378506	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378510	2
Gatt-Koller / Phoenix	Ephedrinhydrochlorid	18502141114	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103425	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126407	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Ephedrinhydrochlorid	11126411	1
Anzag, 24.10.2012	Ephedrinhydrochlorid	12017205	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126414	1
Phönix 01.12.12	Ephedrinhydrochlorid	12017207	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017209	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017215	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	12017220	1
Phönix 05.11.2013	Ephedrinhydrochlorid	12017223	2

- 46 728 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 262 Chargen von 673 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 *Ephedrinhydrochlorid*-mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ephedrinhydrochlorid* 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	71 458
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	34	0	46 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 82,3529 %)

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
20993	20993	0,00	38,61
21322	20993	5,39	36,15
21803	20993	1,88	38,15
22436	22436	0,00	41,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Epinephrinhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20689-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Epinephrinhydrogentartrat; Adrenalin tartras

Besondere Hinweise

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

- Hinweis zur Identifizierung von Epinephrinhydrogentartrat: Nach Einschätzung des BfArM ist Epinephrin und seine Salze als bedenkliches Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG eingestuft. Bedenkliche Arzneistoffe dürfen nicht in Verkehr gebracht werden und nicht an anderen Menschen angewendet werden!

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 *Epinephrinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Epinephrinhydrog...	12120202	20689	40	1405614
Fagron	Epinephrinhydrog...	12L22-N04	20749	40	20120106
Caelo	Epinephrinhydrog...	12337804	21058	40	20121128
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21489	40	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21490	40	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21494	40	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21489SI	40	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21490SI	40	20140130

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 298 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 500 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	21059	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21489 [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490 [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21494 [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21489SI [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777SI	40

- 73 452 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	11L22-N04	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	1
Phoenix 22.5.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337804	1
Alliance Health 12.03.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12/02-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-No70076/130	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337801	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	123337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-3	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239701	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-1	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	10237109	1

- 46 748 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 275 Chargen von 673 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Epinephrinhydrogentartrat* 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	320	0	71 298
Typ B	0	500	0	73 452
Typ C	0	14	0	46 748

Die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20689	20689	0,00	50,05
20749	21489	11,95	49,81
21058	20689	6,39	49,60
21489	21489	0,00	50,24
21490	21489	14,64	50,91
21494	21489	1,93	50,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ergotamintartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21341-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ergotamintartrat; Ergotamini tartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* 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 *Ergotamintartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361	30	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	22722	40	20150302
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361SI	30	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	22722SI	40	20150302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 478 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 396 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ergotamintartrat	13B25-N07	20801	40
Fagron	Ergotamintartrat	13H02-N01	21341	100
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288648	21540	46
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288650	21556	60
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	21950	60
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361 [†]	15
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	21950SI	60
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361SI [†]	15

- 73 556 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Ergotamintartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ergotamintartrat* 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	71 478
Typ B	0	313	83	73 556
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	79,0404 % (> 78,2828 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22361	22361	0,00	55,38
22722	22361	12,75	63,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Erythromycin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20011-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Erythromycin; Erythromycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* 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 *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Erythromycin	81907518	20011	80	I 2009 000 262
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	21056	40	20120607
Caelo	Erythromycin	13175601	21323	40	20130620
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651	40	1412542

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669	40	20140225
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890	40	20150925*
Caelo	Erythromycin	160792	22438	40	20160408*
Euro OTC	Erythromycin	1607038	22832	40	20160831*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 258 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 588 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Erythromycin	10006107	20107	40
Fagron	Erythromycin	zu erfassen	21011	90
Fagron	Erythromycin	zu erfassen	21012	50
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651 [†]	20
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669 [†]	20
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890 [†]	20
Caelo	Erythromycin	160792	22438 [†]	20
Caelo	Erythromycin	160795	22439	60
Caelo	Erythromycin	160797	22440	60
Caelo	Erythromycin	160796	22442	60
Caelo	Erythromycin	13175601	21323SI	48
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669SI	43
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890SI	57

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B*

- 73364 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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.

- 814 Spektren von 223 *Apo-Ident*-Kunden aus 261 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	10091502	1
Caelo	Erythromycin	11195402	5
Fagron	Erythromycin	11D13-N09	4
Caelo	Erythromycin	120503601	2
Caelo	Erythromycin	12156206	2
Caelo	Erythromycin	1308016-01	26
Euro OTC	Erythromycin	130801601	5
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	20
Euro OTC	Erythromycin	130801602	2
Euro OTC	Erythromycin	1308016-1	1
Caelo	Erythromycin	1315802	1
Caelo	Erythromycin	13175502	6
Caelo	Erythromycin	13175503	5
Caelo	Erythromycin	13175505	3
Caelo	Erythromycin	13175506	1
Raben-Apotheke Mildenau	Erythromycin	13175601	6
Caelo	Erythromycin	13175604	7
Caelo	Erythromycin	13175607	7
Caelo	Erythromycin	13175608	9
Caesar & Loretz	Erythromycin	13175610	2
Caelo	Erythromycin	13175801	7
Caelo	Erythromycin	13175802	6
Caelo	Erythromycin	13175803	6
Caelo	Erythromycin	13175808	3
Caelo	Erythromycin	13175804	2
Caelo	Erythromycin	13175809	6
Caelo	Erythromycin	13175811	4
Caelo	Erythromycin	13D30-N01	31
Caelo	Erythromycin	13175810	2
Caelo	Erythromycin	13178756tzgklhj	1
Fagron	Erythromycin	13F12-N21	27
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	7
Fagron	Erythromycin	13H22-N070228/246	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-300059	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-300060	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Caelo	Erythromycin	14 30-B01-306927	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308789	1
Caelo	Erythromycin	140044203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-311166	1
Caelo	Erythromycin	14044001	8
Caelo	Erythromycin	14044002	4
Caelo	Erythromycin	14044004	2
Caelo	Erythromycin	14044005	3
Caelo	Erythromycin	14044006	3
Caelo	Erythromycin	14044007	3
Caelo	Erythromycin	14044008	5
Caelo	Erythromycin	14044010	5
Caelo	Erythromycin	1404409	1
Caelo	Erythromycin	14044014	1
Caelo	Erythromycin	14044101	5
Caelo	Erythromycin	14044105	1
Phoenix	Erythromycin	14044106	1
Caelo	Erythromycin	14044109	1
Caelo	Erythromycin	14044115	3
Caelo	Erythromycin	14044110	2
Caelo	Erythromycin	14044118	1
Phönix	Erythromycin	14044201	3
Caelo	Erythromycin	14044202	1
Euro OTC	Erythromycin	14044205	4
Caelo	Erythromycin	14044206	1
Caelo	Erythromycin	14044207	2
Euro OTC	Erythromycin	140901901	3
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01	10
Euro OTC	Erythromycin	140901902	2
Caelo	Erythromycin	1409019-02	8
Caelo	Erythromycin	1414M-01362	1
Euro OTC	Erythromycin	14090-9-01	1
Caelo	Erythromycin	1430b01300059	1
Fagron	Erythromycin	1430B01303884	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35	10
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290866	4
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	2
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290873	4
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290874	3
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290875	8
Caelo	Erythromycin	14b06-b35-293508	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293508	2
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293509	3
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-293509	1
Fagron	Erythromycin	14Bo6-B35	1
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-296464	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293511	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-300061	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293490	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B12-300061	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01	4
Fagron	Erythromycin	14I30B01	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300050	1
Fagron	Erythromycin	14i30b01-300059	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308188	2
Fagron	Erythromycin	14I30B01308189	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300062	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-311166	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-306927	1
Caelo	Erythromycin	15042601	1
Caelo	Erythromycin	15042602	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	15042609	2
caesar&loretz,phönix	Erythromycin	15042603	1
Caelo	Erythromycin	15042608	1
Caelo	Erythromycin	15042611	1
Caelo	Erythromycin	15042612	1
Caelo	Erythromycin	15042613	1
Caelo	Erythromycin	15042701	3
Caelo	Erythromycin	15042704	2
Caelo	Erythromycin	15042703	3
Caelo	Erythromycin	15042702	1
Caelo	Erythromycin	15042705	3
Caelo	Erythromycin	15042706	3
Rondell Apotheke	Erythromycin	15042803	3
Caelo	Erythromycin	15042707	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-01	7
Caelo	Erythromycin	15042811	1
Noweda	Erythromycin	150803401	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02	3
Caelo	Erythromycin	15245002	4
Caelo	Erythromycin	15245004	2
Caelo	Erythromycin	15245005	1
Noweda	Erythromycin	15245101	3
Caelo	Erythromycin	154042602	1
Caelo	Erythromycin	24071402	1
Caelo	Erythromycin	28041505	1
Fagron	Erythromycin	3000-50	1
Caelo	Erythromycin	5042604	1
Caelo	Erythromycin	30011505	1
Caelo	Erythromycin	28101405	1
Sanacorp	Erythromycin	60/AKD52	1
Sanacorp	Erythromycin	59/AKD51	1
Fagron	Erythromycin	EB032J13	3
Fagron	Erythromycin	EB068/14	1
Klenk	Erythromycin	EB068I14	1
Caelo	Erythromycin	eb078b13	1
Caelo	Erythromycin	511111	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1408-BM-001	1
Euro OTC	Erythromycin	80616-4	1
Fagron	Erythromycin	510211362	1
Caelo	Erythromycin	1021703	1
Euro OTC	Erythromycin	1013u-01362	1
Caelo	Erythromycin	10217102	1
Caelo	Erythromycin	10217101	1
Caelo	Erythromycin	10006206	1
Caelo	Erythromycin	10217103	1
Caelo	Erythromycin	10217204	1
Caelo	Erythromycin	10217105	1
Caelo	Erythromycin	10217106	1
Caelo	Erythromycin	10217412	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	10217208	1
Caelo	Erythromycin	10217107	1
Fagron	Erythromycin	11/06-N05	2
Caelo	Erythromycin	10217501	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-04	4
Phönix Gotha	Erythromycin	1106036-05	14
Caelo	Erythromycin	11195302	3
Phönix 30.08.2012	Erythromycin	11195305	1
Caelo	Erythromycin	11195405	3
Caelo	Erythromycin	11195404	2
Caelo	Erythromycin	11195406	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	11195407	5
Caelo	Erythromycin	11195412	2
Caelo	Erythromycin	11195408	1
Caelo	Erythromycin	1195306	1
Noweda	Erythromycin	11195413	1
Phoenix, 13.09.2012	Erythromycin	1195305	1
Caelo	Erythromycin	1195407	1
Fagron	Erythromycin	11J06-N05	7
Fagron	Erythromycin	11J06-No5	1
Caelo	Erythromycin	11j06-n05	2
ANZAG am 16.05.2012	Erythromycin	11J06-N05	1
PhytoComm	Erythromycin	1203ery	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1205035	1
Anzag 23.11.12 ek:26,49	Erythromycin	1205035-01	15
Phönix	Erythromycin	120503501	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-02	16
Caelo	Erythromycin	120503502	3
Euro OTC	Erythromycin	1205036-01	8
Euro OTC	Erythromycin	1205036-02	11
Euro OTC	Erythromycin	120503602	2
Caelo	Erythromycin	12152101	3
Caelo	Erythromycin	12152102	3
Caelo	Erythromycin	12152103	4
Caelo	Erythromycin	12152104	4
Caelo	Erythromycin	12152105	7
Caelo	Erythromycin	12152108	5
Caelo	Erythromycin	12152109	11
Caelo	Erythromycin	1215219	1
Caelo	Erythromycin	12152201	10
Caelo	Erythromycin	12152202	3
Caelo	Erythromycin	12152203	1
Caelo	Erythromycin	12152205	10
Caelo	Erythromycin	12152206	10
Caelo	Erythromycin	12152208	3
Caelo	Erythromycin	12156201	3
Fagron	Erythromycin	12152209	1
AHD, 11.09.2013	Erythromycin	12152210	1
Caelo	Erythromycin	12156202	5
Caelo	Erythromycin	12156203	2
Caelo	Erythromycin	12156204	4
Caelo	Erythromycin	12156207	5
Caelo	Erythromycin	12156208	4
Fagron	Erythromycin	12e24-n04	2
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	23
Fagron	Erythromycin	12E24-No4	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	13
Fagron	Erythromycin	12J30N01	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	1
Caelo	Erythromycin	1315501	1
Caelo	Erythromycin	13145504	1
Caelo	Erythromycin	13175501	6
Caelo	Erythromycin	13175504	5
Noweda	Erythromycin	13175603	8
Caelo	Erythromycin	131756017	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Erythromycin	13175602	1
Caelo	Erythromycin	13189001	6
Caesar & Loretz GmbH, 4. ...	Erythromycin	13189002	10
Caelo	Erythromycin	13189004	4
Caelo	Erythromycin	13189006	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N06	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	13189007	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N060571/680	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010336/730	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N01003/456	1
Fagron	Erythromycin	13d30-n01	1
Fagron	Erythromycin	13d30-N01	1
Fagron	Erythromycin	13D30N01	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010278/730	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070126/246	1
Caelo	Erythromycin	14044114	1
Caelo	Erythromycin	1404414	1
Caelo	Erythromycin	15042610	1
Caelo	Erythromycin	15042711	1
Caelo	Erythromycin	16071302	1
Caelo	Erythromycin	20270912-3	1
Caelo	Erythromycin	19071306	1
Caelo	Erythromycin	22041302	1
Caelo	Erythromycin	24101312	1
Caelo	Erythromycin	26011402	1
Caelo	Erythromycin	25011304	1
Caelo	Erythromycin	27131-01362	1
Caelo	Erythromycin	26101204	1
Caelo	Erythromycin	27071202	1
Caelo	Erythromycin	3110195	1
Euro OTC	Erythromycin	3613A1362	1
Fagron	Erythromycin	4212E-01362	1
Euro OTC	Erythromycin	700770	1
Caelo	Erythromycin	59/AKD59	1
Fagron	Erythromycin	EB048G12	1
Fagron	Erythromycin	EB022E14	1
Fagron	Erythromycin	EB078B13	1
Fagron	Erythromycin	EBS/1201-008	2
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-041	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-040	1
Caelo	Erythromycin	11195411	1
Euro OTC	Erythromycin	12A02-N06	1
Caelo	Erythromycin	13175504-3413310132	1
Caelo	Erythromycin	13175506-3559412014	1

- 45 948 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 028 Chargen von 673 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 *Erythromycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Erythromycin* 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	360	0	71 258
Typ B	0	466	122	73 364
Typ C	0	777	37	45 948

Die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	79,2517 % (> 78,7415 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,4545 % (> 95,0860 %)

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
20011	20011	0,00	37,18
21056	20011	6,57	39,71
21323	21890	4,76	39,23
21651	21651	0,00	27,98
21669	21651	10,91	32,67
21890	21890	0,00	38,88
22438	22438	0,00	39,86
22832	22832	0,00	38,38

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolbenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20098-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolbenzoat; Estradioli benzoas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* 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 *Estradiolbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257	40	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	21290	40	1507405
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869	40	0000010566

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI	40	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI	40	0000010566

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	21324	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869 [†]	20
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI [†]	20
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI [†]	20
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 173 Spektren von 107 *Apo-Ident*-Kunden aus 62 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	6
Caelo	Estradiolbenzoat	13277605	3
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	3
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288645	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1401001-01	9
Euro OTC	Estradiolbenzoat	14010001-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-01	6
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	2
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-2920001	1
phönix	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	4
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	2
Fagron	Estradiolbenzoat	14b20-b02-294949	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078602	3
Caelo	Estradiolbenzoat	15078603	5
Fagron	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	2
Caelo	Estradiolbenzoat	15078604	2
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10B04305523	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15c10-b04-305523	1
Fagron	Estradiolbenzoat	83101340	1
Caelo	Estradiolbenzoat	84303830	2
Caelo	Estradiolbenzoat	6091305	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	8011422	1
Sanacorp	Estradiolbenzoat	10/AKD24	1
Finze	Estradiolbenzoat	1003040-01	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1007037-02	2
Bayer-Schering	Estradiolbenzoat	1007037-03	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124909	3
aliance healthcare 5.12...	Estradiolbenzoat	10118576	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124912	1
v.d.l	Estradiolbenzoat	10124913	3
Caelo	Estradiolbenzoat	10124915	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124919	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124921	3
Caelo	Estradiolbenzoat	10124918	2
Caelo	Estradiolbenzoat	11L23-N01	3
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-01	6
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-02	14
Caelo	Estradiolbenzoat	12255903	3
Euro OTC	Estradiolbenzoat	121019-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255904	13
Caelo	Estradiolbenzoat	12255905	14
GEHE	Estradiolbenzoat	12H02-N02	4
Fagron	Estradiolbenzoat	12h02-n02	2
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N052	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12L14-N02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-01	2
Caelo	Estradiolbenzoat	13276401	4
Caelo	Estradiolbenzoat	13277602	8
Caelo	Estradiolbenzoat	13277603	2
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288646	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	2021211-1	1
Fagron	Estradiolbenzoat	2x12L14-N02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	21121204	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403680	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403690	1
Caelo	Estradiolbenzoat	81403700	2
Caelo	Estradiolbenzoat	92137389	1
GEHE	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1

- 46 589 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 227 Chargen von 673 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 *Estradiolbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolbenzoat* 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	71 338
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	136	37	46 589

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	78,6127 % (> 76,8786 %)

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
20889	21290	3,83	61,29
21257	21290	1,01	60,78
21290	21290	0,00	60,26
21869	21869	0,00	60,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Estradiol-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20497-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiol-Hemihydrat; Estradiolum hemihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* 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 *Estradiol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiol-Hemihy...	11H23-N02	20497	40	AR-15-FG-001193-01
Caelo	Estradiol-Hemihy...	11078109	20503	40	AR-13-FG-008661-01
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1208022-01	21291	40	20121012
Caelo	Estradiol-Hemihy...	12268016	21302	40	1410502

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiol-Hemihi...	13285802	21499	40	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihi...	13285802	21500	40	1510622
Caelo	Estradiol-Hemihi...	13285802	21508	40	1410504
Fagron	Estradiol-Hemihi...	14G24-B04-297404	21667	40	20140825
Euro OTC	Estradiol-Hemihi...	1507013	21847	40	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihi...	1510039	21945	40	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihi...	1601017	22307	30	20160122*
Caelo	Estradiol-Hemihi...	13285802	21499SI	40	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihi...	13285802	21500SI	40	1510622
Euro OTC	Estradiol-Hemihi...	1507013	21847SI	40	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihi...	1510039	21945SI	69	20151103*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 619 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 70 999 Spektren aus insgesamt 1480 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 655 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	21263	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21499†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21500†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21501	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21502	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21503	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21504	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21505	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21506	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21507	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21508 [†]	20
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	21667 [†]	15
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013	21847 [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039	21945 [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307 [†]	15
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21499SI [†]	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21500SI [†]	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21501SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21502SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21503SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21504SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21505SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21506SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21507SI	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013	21847SI [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039	21945SI [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307SI	45
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712SI	40

- 73 297 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 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 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268012	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12268011	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1308003-01	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	7
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13E07-N02	3
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1404030-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297402	4
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297405	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297406	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-302446	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	83100820	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308190	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	302446	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	19051501	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201170	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039-01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	9248916	1
Alliance Health 27.05.2...	Estradiol-Hemihydrat	9A09-N26	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11031401	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078113	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078104	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12172003	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9J27-N05	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268003	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L19-N07	5
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L29-N07	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285801	1
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	82404160	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	22101301	1

- 46 697 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 251 Chargen von 673 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 *Estradiol-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiol-Hemihydrat* 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	619	0	70 999
Typ B	0	655	0	73 297
Typ C	0	63	2	46 697

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* 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 % (> 99,9885 %)	100,0000 % (> 99,0307 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 99,0840 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,9231 % (> 92,3077 %)

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
20497	20497	0,00	36,67
20503	20503	0,00	33,93
21291	21945	3,37	36,94
21302	21302	0,00	33,66
21499	21945	7,47	33,88
21500	21500	0,00	41,67
21508	21508	0,00	32,75
21667	21945	1,55	36,74
21847	21847	0,00	43,99
21945	21945	0,00	38,02
22307	22307	0,00	37,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolvalerat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20330-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolvalerat; Estradioli valeras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* 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 *Estradiolvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	20330	40	AR-12-FG-012141-01
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	20651	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	21266	40	20120118
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411	40	1410503

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416	60	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424	40	1410503
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646	40	20140616
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989	40	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI	30	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI	30	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI	20	20150708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 198 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 427 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416 [†]	60
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426	20
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI [†]	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI [†]	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417SI	14
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419SI	15

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422SI	17
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426SI	16
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI [†]	10

- 73 525 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	13g09-n05	1
Fagron	Estradiolvalerat	814M-03259	1
Fagron	Estradiolvalerat	12A20-N10	5
Fagron	Estradiolvalerat	13A07-N11	7
Fagron	Estradiolvalerat	13D16-N10	2
Fagron	Estradiolvalerat	13G09N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09-N05	6
Fagron	Estradiolvalerat	13I13-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26B02	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-296348	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294847	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-302873	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	2
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-B05-305396	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-308851	3
Caelo	Estradiolvalerat	15C10B05308851	1
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	11K04-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-No9	1
Fagron	Estradiolvalerat	11k04-n04	1
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	2
Caelo	Estradiolvalerat	12G05-N09	5
Fagron	Estradiolvalerat	12G05N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	12K05-N02	2
Sanacorp	Estradiolvalerat	13264002	2
Caelo	Estradiolvalerat	13264003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	13D16N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	13a07-n11	1
Fagron	Estradiolvalerat	82201620	2

- 46 697 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 255 Chargen von 673 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 *Estradiolvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolvalerat* 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	71 198
Typ B	0	427	0	73 525
Typ C	0	64	1	46 697

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 98,5948 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,4615 % (> 93,8462 %)

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
20330	20330	0,00	59,65
20651	21416	2,32	39,46
21266	21424	6,51	53,37
21411	21411	0,00	37,70
21416	21416	0,00	38,78
21424	21424	0,00	46,08
21646	21424	5,95	51,59
21989	21424	2,68	44,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estriol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20878-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estriol; Estriolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* 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 *Estriol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	12298706	20878	40	20121106
Fagron	Estriol	11J13-N07	21255	40	1412180
Caelo	Estriol	13256001	21390	50	1511155
Caelo	Estriol	13256001	21391	40	20130821

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	13256001	21393	40	20130821
Euro OTC	Estriol	1507026	21848	40	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939	40	20151009*
Caelo	Estriol	13256001	21390SI	40	1511155
Caelo	Estriol	13256001	21391SI	40	20130821
Euro OTC	Estriol	1507026	21848SI	40	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI	40	20151009*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 450 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 168 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 640 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Estriol	1310002-01	21292	40
Caelo	Estriol	13256001	21390 [†]	20
Caelo	Estriol	13256001	21391 [†]	20
Caelo	Estriol	13256001	21392	20
Caelo	Estriol	13256001	21393 [†]	20
Caelo	Estriol	13256001	21394	20
Caelo	Estriol	13256001	21395	15
Caelo	Estriol	13256001	21399	15
Caelo	Estriol	13256001	21400	20
Caelo	Estriol	13256001	21401	20
Caelo	Estriol	13256001	21404	20
Euro OTC	Estriol	1507026	21848 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Estriol	1509042	21939 [†]	20
Caelo	Estriol	161382	22633	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711	40
Caelo	Estriol	13256001	21390SI [†]	20
Caelo	Estriol	13256001	21391SI [†]	20
Caelo	Estriol	13256001	21392SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21394SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21395SI	15
Caelo	Estriol	13256001	21399SI	15
Caelo	Estriol	13256001	21400SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21401SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21404SI	20
Euro OTC	Estriol	1507026	21848SI [†]	20
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI [†]	20
Caelo	Estriol	161382	22633SI	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711SI	40

- 73 312 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	10053206	1
Caelo	Estriol	11254402	2
Caelo	Estriol	11254408	1
Noweda	Estriol	11254409	1
Caelo	Estriol	11254412	2
Caelo	Estriol	11254410	1
Noweda	Estriol	11J13-No7	1
Fagron	Estriol	11J13-N07	3
Fagron	Estriol	11D13-N11	1
Euro OTC	Estriol	1201020-01	1
Caelo	Estriol	12032503	4
Noweda	Estriol	12032504	3
Caelo	Estriol	12032507	5
Caelo	Estriol	12298702	2
Caelo	Estriol	12298704	7
Caelo	Estriol	12298706	3
Caelo	Estriol	12298707	1
Fagron	Estriol	12A26-N02	2
Caesar § Lorenz GmbH	Estriol	12298712	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estriol	12F08-N06	1
Caelo	Estriol	12H06N02	1
Caelo	Estriol	12H06-N02	7
Fagron	Estriol	12H06-No2	2
Fagron	Estriol	12K07-N15	2
Euro OTC	Estriol	1310002-01	1
Sanacorp	Estriol	13256004	9
Fagron	Estriol	13C15-N04	3
Fagron	Estriol	13D19-N02	1
Sanacorp	Estriol	13D19-N05	1
Fagron	Estriol	13H28-N01	3
Euro OTC	Estriol	1403011-01	3
Caelo	Estriol	14077903	1
Caelo	Estriol	14077904	4
Caelo	Estriol	14077901	1
Euro OTC	Estriol	1409018-01	2
Caelo	Estriol	14272101	2
Caelo	Estriol	14272104	3
Fagron	Estriol	14B06-B11-291563	2
Fagron	Estriol	14B06-B11-294565	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-291565	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294034	3
Fagron	Estriol	14E13-B01	2
Caelo	Estriol	14H29-B02-298072	3
Fagron	Estriol	14E29-B02	1
Caelo	Estriol	15028905	1
Fagron	Estriol	14H29-B02-298074	1
Haihang Industry	Estriol	20130824	1
Caelo	Estriol	27061303	1
Caelo	Estriol	20040711-9	1
Caelo	Estriol	24031501	1
Fagron	Estriol	81100490	1
Caelo	Estriol	15028901	1
Audor Pharma	Estriol	APL000036940E	1
Audor Pharma	Estriol	APL00036940E	2
Shandong Northwest Manu...	Estriol	ETL160302	1
fargon	Estriol	12a26-n02	1
NWM CHina	Estriol	ES150304	1
Caelo	Estriol	16053405	1
Shandong Northwest Manu...	Estriol	ETL160419	1
Caelo	Estriol	13256001	1

- 46 643 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 229 Chargen von 673 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 *Estriol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estriol* 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	447	3	71 168
Typ B	0	609	31	73 312
Typ C	0	108	11	46 643

Die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* 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 % (> 99,9886 %)	99,3333 % (> 98,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	95,1563 % (> 94,6875 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	90,7563 % (> 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
20878	21939	3,07	41,43
21255	21255	0,00	42,50
21390	21390	0,00	29,61
21391	21390	1,01	29,90
21393	21390	3,53	29,68
21848	21848	0,00	30,33
21939	21939	0,00	37,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethacridinlactat-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20750-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Ethacridini lactas monohydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* 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 *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ethacridinlactat...	12149507	20750	40	20120619
Fagron	Ethacridinlactat...	13I24-N03	21265	40	AR-15-FG-007011-02
Euro OTC	Ethacridinlactat...	1206016-02	21636	40	20121019
Fagron	Ethacridinlactat...	15A29-B02-306219	22500	40	20150205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	21636 [†]	20
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	22733	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 68 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12268407	3
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	3
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	6
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	3
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007v-03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	9
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11/07-N05	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	10288702	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11173703	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	3
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	103485-0006	1
Fargon	Ethacridinlactat-Monohydrat	11D07-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12/24-N04	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11J07-N05	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N135-15	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12J24-N04	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201205001	3
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	2405210013	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007V-03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007-01	1
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15/214/R	1
Finze	Ethacridinlactat-Monohydrat	90601	1
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	8
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149514	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	5

- 46 694 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 256 Chargen von 673 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 *Ethacridinlactat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethacridinlactat-Monohydrat* 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	71 458
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	47	21	46 694

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	69,1176 % (> 64,7059 %)

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
20750	21265	12,99	31,56
21265	21265	0,00	31,20
21636	21265	8,01	31,29
22500	21265	13,19	29,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethinylestradiol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20950-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethinylestradiol; Ethinylestradiolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* 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 *Ethinylestradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	20950	40	1402058
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705	40	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916	40	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958	40	20140708

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI	36	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI	40	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958SI	28	20140708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 264 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 354 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 110 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705 [†]	15
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916 [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958 [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958SI [†]	15

- 73 842 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethinylestradiol	130909	1
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	84100720	1
Fagron	Ethinylestradiol	14e15b03296049	1
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	2

- 46 756 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Ethinylestradiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethinylestradiol* 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	264	0	71 354
Typ B	0	110	0	73 842
Typ C	0	5	1	46 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7273 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20950	20950	0,00	27,13
21705	21705	0,00	21,63
21916	21705	9,73	24,86
21958	21705	4,58	24,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylhydrogenfumarat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21575-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat; Ethylis Hydrogenofumaras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat* 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 *Ethylhydrogenfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	21575	40	1410436
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	21724	40	20140417

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	21575 [†]	20
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	21724 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Ethylhydrogenfumarat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Ethylhydrogenfumarat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21575	21575	0,00	44,57
21724	21575	2,58	43,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylhydrogenfumarat-Calcium**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21532-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Calcium; Calcii ethylhydrogenfumaras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* 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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13B25-N08	21532	40	1411090
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1310029-01	21562	40	20131126
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1306012-01	21641	40	1505456
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1510005	21938	40	20151030*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1601011	22294	40	20160114*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 112 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	13B25-N08	21532 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1310029-01	21562 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1306012-01	21641 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005	21938 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1601011	22294 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005-01	entfällt	12

- 73 840 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* 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	71 418
Typ B	0	112	0	73 840
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,6429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21532	21532	0,00	50,11
21562	21641	13,82	32,16
21641	21641	0,00	19,71
21938	21938	0,00	45,07
22294	22294	0,00	45,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylhydrogenfumarat-Magnesium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21533-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Magnesium; Magnesii ethylhydrogenofumaras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* 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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13G10-N01	21533	40	1411091
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1306014-01	21642	40	20130805
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1510006	21937	40	20151030*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1601010	22290	40	20160114*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 86 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	13G10-N01	21533 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1306014-01	21642 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1510006	21937 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1601010	22290 [†]	20
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	14H27-B04-299502	entfällt	6

- 73 866 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* 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	71 458
Typ B	0	86	0	73 866
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 93,0233 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21533	21533	0,00	42,77
21642	21533	24,31	44,83
21937	21937	0,00	36,41
22290	22290	0,00	39,44

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fampridin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20902-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fampridin; Fampridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* 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 *Fampridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fampridin	13G26-N06	20902	40	1402686
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	21541	40	20140113
Fagron	Fampridin	16D11-B07-318220	22491	40	AR-16-FG-011566-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	21541 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Fampridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fampridin	14D11-B06-296110	1
Fagron	Fampridin	13C07-B02-289395	1
Fagron	Fampridin	16D11-B07	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Fampridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fampridin* 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	71 498
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20902	20902	0,00	68,74
21541	20902	5,55	68,42
22491	22491	0,00	74,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Finasterid (Form III)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20955-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Finasterid (Form III); Finasteridum (Form III)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* 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 *Finasterid (Form III)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Finasterid (Form...	13I03-N01	20955	40	1411272
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-01	21626	40	1506004
Fagron	Finasterid (Form...	14A16-B40-295980	21742	40	20140317
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-02	21750	40	20140505

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Finasterid (Form...	1605020	22565	40	20160613*
Fagron	Finasterid (Form...	14A16-B40-295980	21742SI	30	20140317
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-02	21750SI	36	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form...	1605020	22565SI	40	20160613*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 306 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 312 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 290 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Finasterid (Form III)	12A04-N09	20589	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-01	21626 [†]	20
Fagron	Finasterid (Form III)	14A16-B40-295980	21742 [†]	20
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	21750 [†]	20
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595	40
Fagron	Finasterid (Form III)	14A16-B40-295980	21742SI [†]	15
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	21750SI [†]	15
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594SI	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 662 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Finasterid (Form III)	17011303	1
Fagron	Finasterid (Form III)	14111305	1
FRagron	Finasterid (Form III)	13I03-N01	2
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1411008-01	1
Fagron	Finasterid (Form III)	14L23-B02-306981	1
Shandong Northwest Manu...	Finasterid (Form III)	FNA160604	1

- 46 754 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Finasterid (Form III)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Finasterid (Form III)* 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	306	0	71 312
Typ B	0	290	0	73 662
Typ C	0	7	1	46 754

Die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,0392 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20955	20955	0,00	29,06
21626	21626	0,00	29,49
21742	21626	14,72	33,03
21750	21626	14,26	30,43
22565	22565	0,00	28,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fluconazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22360-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fluconazol; Fluconazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluconazol* 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 *Fluconazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor	Fluconazol	AP 061502911 F	22360	40	AR-16-FG-008733-01
Audor	Fluconazol	AP 061502911 F	22596	40	AR-16-FG-014225-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluconazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Fluconazol	AP061502911F	22360 [†]	20
Audor Pharma	Fluconazol	AP061502911F	22738	40
Audor Pharma	Fluconazol	AP061502911F	22360SI	60
Audor Pharma	Fluconazol	AP061502911F	22596SI	40
Audor Pharma	Fluconazol	AP061502911F	22738SI	40

- 73 752 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Fluconazol*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Fluconazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fluconazol* 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	71 538
Typ B	0	65	135	73 752
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Fluconazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	32,5000 % (> 31,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22360	22360	0,00	25,43
22596	22596	0,00	16,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21031-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinoloni acetonidum micron.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* 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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21031	40	1404008
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21077	40	20121206
Caelo	Fluocinolonaceto...	12035003	21756	40	20120321
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21822	40	20121206

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fluocinolona...	14L19-B04-307101	22267	30	20150219
Caelo	Fluocinolona...	162281	22637	40	20160907*
Caelo	Fluocinolona...	12035003	21756SI	33	20120321
Euro OTC	Fluocinolona...	2804013E-01	21822SI	40	20121206
Fagron	Fluocinolona...	14L19-B04-307101	22267SI	30	20150219
Caelo	Fluocinolona...	162281	22637SI	30	20160907*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 363 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolona...*, mikronisiert. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 255 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 251 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolona...*, mikronisiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Fluocinolona...	2804013V-03	20243	40
Caelo	Fluocinolona...	12035003	21756†	20
Euro OTC	Fluocinolona...	2804013E-01	21822†	20
Euro OTC	Fluocinolona...	2804013E-01	21823	60
Fagron	Fluocinolona...	14L19-B04-307101	22267†	15
Caelo	Fluocinolona...	12035003	21756SI†	15
Euro OTC	Fluocinolona...	2804013E-01	21822SI†	20
Euro OTC	Fluocinolona...	2804013E-01	21823SI	46
Fagron	Fluocinolona...	14L19-B04-307101	22267SI†	15

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 701 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13E22-N10	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013V-03	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	12035003	2

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* 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	363	0	71 255
Typ B	0	249	2	73 701
Typ C	0	3	1	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,3471 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,2032 % (> 98,0080 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
21031	21031	0,00	36,16
21077	21031	2,01	36,26
21756	21031	17,04	40,43
21822	21031	15,17	40,26
22267	21031	13,09	43,24
22637	22637	0,00	39,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Folsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20370-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Folsäure; Acidum folicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure* 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 *Folsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Folsäure	10F03-N13	20370	40	AR-12-FG-008059-01
Fagron	Folsäure	12G17-N05	20767	40	20120727
Euro OTC	Folsäure	1401005-01	21288	40	20140131
Euro OTC	Folsäure	1508024	21891	40	20150902*
Euro OTC	Folsäure	1604036	22554	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Folsäure	1508024	21891 [†]	20
Euro OTC	Folsäure	1608030	22818	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 10 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Folsäure	13g16-n02	1
Euro OTC	Folsäure	1307041-01	1
Fagron	Folsäure	10F03-N13	1
Fagron	Folsäure	13G16-N02	3
Fagron	Folsäure	13A11-N01	1
Euro OTC	Folsäure	1401005-01	2
Fagron	Folsäure	UT11110182	1

- 46 752 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Folsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Folsäure* 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	190	10	71 418
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	10	0	46 752

Die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure* 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 % (> 99,9886 %)	95,0000 % (> 93,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20370	20370	0,00	62,36
20767	21891	3,00	69,18
21288	21891	8,53	68,29
21891	21891	0,00	68,65
22554	22554	0,00	66,12

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fructose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20074-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fructose; Fructosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* 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 *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fructose	09302705	20074	30	F 2009 000 981
Euro OTC	Fructose	1212015-01	21281	40	20130111
Euro OTC	Fructose	1509037	21934	40	20151027*
Euro OTC	Fructose	1512009	22292	40	20160113*
Caelo	Fructose	160667	22481	40	20160425*
Caelo	Fructose	15084311	22490	40	20150316

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 196 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Fructose	9302705	20074 [†]	15
Euro OTC	Fructose	1509037	21934 [†]	20
Euro OTC	Fructose	1512009	22292 [†]	20
Caelo	Fructose	160667	22481 [†]	20
Euro OTC	Fructose	1604024	22547	41
Caelo	Fructose	15271213	22583	40
Euro OTC	Fructose	1607030	22693	40

- 73 756 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 233 Spektren von 63 *Apo-Ident*-Kunden aus 109 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	14096205	4
phönix,29.10.12	Fructose	1205022-01	3
Euro OTC	Fructose	1201017-01	3
Caelo	Fructose	11258628	2
Phoenix Goettin	Fructose	14E01-B04-293505	4
EuRho	Fructose	1212015-01	7
Caelo	Fructose	12132317	2
Caelo	Fructose	12132325	3
Caelo	Fructose	1309213394	1
Fagron	Fructose	12K28-N06	3
Synopharm	Fructose	202A052	1
Caelo	Fructose	1081501	1
Fagron	Fructose	508Q-03394	1
Caelo	Fructose	7111401	1
Caelo	Fructose	7051304	1
Caelo	Fructose	5061503	1
Caelo	Fructose	9031504	1
Caelo	Fructose	10071201	1
Caelo	Fructose	11071201	1
Caelo	Fructose	10381011	1
Caelo	Fructose	10051401	1
Caelo	Fructose	10381013	2
Caelo	Fructose	1114A03394	1
Gehe	Fructose	11/07-N08	1
Caelo	Fructose	11258611	1
Caelo	Fructose	11258614	1
Caelo	Fructose	11258627	3
Euro OTC	Fructose	1209010-01	3
Euro OTC	Fructose	121201-01pzn	2
Ichthyol, Noweda	Fructose	12132301	3
Caelo	Fructose	12132305	6
Caelo	Fructose	12132309	2
Caelo	Fructose	12132313	3
Caelo	Fructose	12132314	5
Caelo	Fructose	12132310	1
Caelo	Fructose	12132320	1
Caelo	Fructose	12132322	3
Caelo	Fructose	121e29-n08	1
Fagron	Fructose	12A26-N04	2
Gehe	Fructose	12B02-N07	1
Gehe	Fructose	12E29-N08	8
Fagron	Fructose	12H01-N03	2
Caelo	Fructose	13021304	1
Euro OTC	Fructose	1307022-01	6
Caelo	Fructose	13098901	1
Caelo	Fructose	13098902	3
Fagron	Fructose	13098906	5
Caelo	Fructose	13098909	1
Caelo	Fructose	13098913	2
Caelo	Fructose	13098914	3
Caelo	Fructose	13098915	1
Caelo	Fructose	13098917	3
Caelo	Fructose	13098918	1
Fagron	Fructose	13A28-N01	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	1312A-03394	1
Caelo	Fructose	13098922	1
Caelo	Fructose	130998922	1
fagron	Fructose	13C25-N03	5
Fagron	Fructose	13E27-N07	2
Alliance Health 13.02.2...	Fructose	13C25-N03	1
Fagron	Fructose	13J18-B06	2
Fagron	Fructose	13j18B06286896	1
Caelo	Fructose	13J18-B06-286896	2
Euro OTC	Fructose	1401004-01	6
Fagron	Fructose	13J18-B06-286899	1
Caelo	Fructose	14096201	4
Caelo	Fructose	14096203	1
Caelo	Fructose	14096208	3
Caelo	Fructose	14096219	4
Caelo	Fructose	14096211	1
Caelo	Fructose	14096223	5
Euro OTC	Fructose	1410009-01	4
Euro OTC	Fructose	141000901	3
Caelo	Fructose	14305203	1
Fagron	Fructose	14E01-B04	2
Caelo	Fructose	14305204	1
Gehe	Fructose	14E01-B04-293506	3
Fagron	Fructose	14E1-B04-293506	1
Fagron	Fructose	14K17-B99	2
Alliance health	Fructose	14K17-B99-300913	4
Euro OTC	Fructose	1503045-01	4
Caelo	Fructose	15084301	1
Euro OTC	Fructose	1512009-01	2
Caelo	Fructose	15084305	1
Caelo	Fructose	15271209	1
Caelo	Fructose	152711201	1
Caelo	Fructose	15271205	1
Caelo	Fructose	15271213	1
Gatt Koller	Fructose	1544/05141914	1
Caelo	Fructose	18021501	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-305241	1
Caelo	Fructose	20081402	1
Caelo	Fructose	31031401	1
Gatt-Koller / Phoenix	Fructose	3156/0813	1
Caelo	Fructose	3313U-03394	1
Phoenix 05.08.2014	Fructose	FR1336122	3
Caelo	Fructose	21051303	1
Fagron	Fructose	FR1413072	1
Fagron	Fructose	FR1443072	1
Sanacorp	Fructose	K43537721	1
Gehe	Fructose	K43298821	3
Caelo	Fructose	14305201	1
Caelo	Fructose	15084308	1
Caelo	Fructose	14305206	1
Caelo	Fructose	15084311	1
Fagron	Fructose	1107-N06	1
Caelo	Fructose	11I07-N06	1

- 46 529 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 179 Chargen von 673 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 *Fructose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fructose* 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	71 388
Typ B	0	196	0	73 756
Typ C	0	233	0	46 529

Die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,9388 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 97,4249 %)

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
20074	20074	0,00	49,13
21281	22481	8,03	40,17
21934	21934	0,00	32,91
22292	22292	0,00	47,16
22481	22481	0,00	43,63
22490	22292	3,38	44,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Furosemid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20944-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Furosemid; Furosemidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* 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 *Furosemid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Furosemid	13A22-N08	20944	40	1401379
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	21819	40	20141215

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Furosemid	11B18-N04	20241	40
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	21819 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Furosemid	12A18-N03	1
IPCA/Noweda	Furosemid	11D29-N08	1
Alliance Healthcare/Hed. ...	Furosemid	12/13-N06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Furosemid	11K21-N26	1
Phönix	Furosemid	12a18-n03	1
Fagron	Furosemid	13A22-N08	3
Fagron	Furosemid	12I13-No6	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40-295538	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40	2

- 46 750 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Furosemid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Furosemid* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	12	0	46 750

Die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20944	20944	0,00	66,51
21819	20944	6,75	64,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fusidinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20780-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fusidinsäure; Acidum fusidicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* 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 *Fusidinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fusidinsäure	12G04-N01	20780	40	1401162
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	21733	40	20140113
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	21897	40	20140605

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	21733 [†]	20
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	21897 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	1
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	1
Fagron	Fusidinsäure	1510-B02319231	1
Fagron	Fusidinsäure	12B23-N03	1
Fagron	Fusidinsäure	12G04-No1	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Fusidinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fusidinsäure* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	5	0	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20780	20780	0,00	30,24
21733	20780	4,57	26,90
21897	20780	14,85	29,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gelatine, weiß**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20206-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gelatine, weiß; Gelatina alba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* 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 *Gelatine, weiß* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelatine, weiß	10051107	20206	40	AR-12-FG-002699-01
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	20898	40	20111214
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22499	40	AR-16-FG-014461-01
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22582	40	AR-16-FG-011564-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22582 [†]	5

- 73 947 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho / 20	Gelatine, weiß	1106021-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	14130901	1
Caelo	Gelatine, weiß	14130912	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084801	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084806	1
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019308	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019319	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019322	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	3
Caelo	Gelatine, weiß	11314516	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334020	1
Caelo	Gelatine, weiß	12354507	3
Caelo	Gelatine, weiß	12354401	1
Phönix 13.05.2013	Gelatine, weiß	12332564	1
Caelo	Gelatine, weiß	4110I-01578	1

- 46 740 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 274 Chargen von 673 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 *Gelatine, weiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gelatine, weiß* 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	71 458
Typ B	0	5	0	73 947
Typ C	0	22	0	46 740

Die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9845 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 72,7273 %)

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
20206	20206	0,00	19,19
20898	22582	6,58	19,43
22499	22499	0,00	17,15
22582	22582	0,00	17,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gentamicinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20640-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gentamicinsulfat; Gentamicini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* 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 *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gentamicinsulfat	11113309	20640	40	20110505
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	20661	40	1411075
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	21081	40	20130919
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578	40	20121214

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580	40	20130723
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582	40	1411076
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684	40	20140616
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21697	30	AR-15-FG-012403-01
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837	40	0000010321
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	22604	40	20150119

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 228 Spektren aus insgesamt 1480 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 545 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	73402189	20008	50
Caelo	Gentamicinsulfat	9115106	20108	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-01	20223	40
zu erfassen	Gentamicinsulfat	zu erfassen	21016	20
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578†	20
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580†	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582†	20
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684†	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21697†	15
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837†	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054	22568	40
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578SI	60
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580SI	60
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684SI	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837SI	60

† Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch

- 73 407 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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.

- 356 Spektren von 163 *Apo-Ident*-Kunden aus 112 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-02	23
Caelo	Gentamicinsulfat	7011505	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146602	12
Caelo	Gentamicinsulfat	12146604	6
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26-N05	12
Fujian Fukang Pharmaceu. . .	Gentamicinsulfat	12G04-N16	7
PHOENIX 10.03.2014	Gentamicinsulfat	1305047	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05-286568	1
Gehe am 24.2.14	Gentamicinsulfat	1305047-01	11
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	13
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504703	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13189606	6
Herbasinica	Gentamicinsulfat	13189608	6
Caelo	Gentamicinsulfat	13189611	8
Caelo	Gentamicinsulfat	13189612	10
Caelo	Gentamicinsulfat	13189613	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1319-B05-286565	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	3
Caelo	Gentamicinsulfat	13189614	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205005	8
Caelo	Gentamicinsulfat	13205006	4
Fagron	Gentamicinsulfat	13f13-N01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13D24-N05	11
Caelo	Gentamicinsulfat	13205007	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702404	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-04	4
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-4	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353502	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14353503	5
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	3
Caelo	Gentamicinsulfat	14353505	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294835	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	2

fortgesetzt auf folgender Seite

Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303636	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303640	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-301951	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	4
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-01	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-02	5
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28B06303646	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15226501	5
Caelo	Gentamicinsulfat	15226502	5
Caelo	Gentamicinsulfat	15258802	3
Caelo	Gentamicinsulfat	15258803	3
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11K21-N17	3
Caelo	Gentamicinsulfat	17081502	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-316255	2
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1212646	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-01	11
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1305122	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG11112482	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189607	13
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290858	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286568	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1435303	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	80616-2	1
Caelo	Gentamicinsulfat	100017814	1
Caelo	Gentamicinsulfat	9115112	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	10017817	1
Caelo	Gentamicinsulfat	10017820	1
Fagron	Gentamicinsulfat	10A29-N06	1
Noweda	Gentamicinsulfat	1106016-01	7
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09N10	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09-N10	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-02	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-03	4
Euro OTC	Gentamicinsulfat	110616-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	111113309	1
Caelo	Gentamicinsulfat	11113303	2
Caelo	Gentamicinsulfat	11113304	4
Caelo	Gentamicinsulfat	11113308	4
Phönix	Gentamicinsulfat	11113309	1
phönix, 19.11.2012	Gentamicinsulfat	1160616-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11k21-n17	3
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1205021	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-ß2	1
phönix	Gentamicinsulfat	1214605	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146605	7
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	12146611	12
Caelo	Gentamicinsulfat	12146612	4
Caelo	Gentamicinsulfat	12163204	5
Caelo	Gentamicinsulfat	12163206	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	12163207	4
Caelo	Gentamicinsulfat	12163209	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	1221-n02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12D6-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	12g04-n16	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12117-no2	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504701	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13091207	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189602	5
Caelo	Gentamicinsulfat	13189603	3
Caelo	Gentamicinsulfat	312012	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1710I-01582	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	32131-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3110806	1
Fagron	Gentamicinsulfat	20100512-3	1
EuRho	Gentamicinsulfat	FG1112482	1

- 46 406 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 178 Chargen von 673 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 *Gentamicinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gentamicinsulfat* 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	388	2	71 228
Typ B	0	362	183	73 407
Typ C	0	308	48	46 406

Die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* 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 % (> 99,9886 %)	99,4872 % (> 98,7179 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	66,4220 % (> 65,8716 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	86,5169 % (> 85,6742 %)

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
20640	21837	9,37	35,08
20661	20661	0,00	20,47
21081	21837	5,92	30,22
21578	20661	29,73	45,68
21580	21837	5,79	33,84
21582	21582	0,00	28,46
21684	21837	3,13	26,83
21697	21697	0,00	27,70
21837	21837	0,00	31,61
22604	21837	9,90	31,58

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose, wasserfrei
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20982-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose, wasserfrei; Glucosum anhydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei* 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, wasserfrei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose, wasserf. . .	12294514	20982	40	1402475
Caelo	Glucose, wasserf. . .	14033901	21363	40	20140214
Caelo	Glucose, wasserf. . .	14142310	21703	30	20140523
Caelo	Glucose, wasserf. . .	16050501	22586	40	20160317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 468 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 85 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017101	20262	30
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017110	20279	40
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142310	21703 [†]	15

- 73 867 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 172 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 105 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	5081401	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	10091503	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	3121402	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4071505	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	6031505	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13041501	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178712	1
GEHE	Glucose, wasserfrei	13178715	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329503	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329512	5
PHOENIX 30.05.2014	Glucose, wasserfrei	13329514	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033901	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033902	6
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033906	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033907	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033908	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14051401	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142303	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142301	1
Gehe 27.11.14	Glucose, wasserfrei	14142309	1
Phoenix	Glucose, wasserfrei	14142310	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319304	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142313	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319302	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319309	3
Gehe Kassel	Glucose, wasserfrei	14319310	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095001	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095004	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148801	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148802	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148807	4
Euro OTC	Glucose, wasserfrei	15148808	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148809	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148810	2
Rondell Apotheke	Glucose, wasserfrei	15329003	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329001	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329005	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329004	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329006	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050502	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050504	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	402313393	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	106213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	208223393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1614U3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1914I03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	3214M-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	214U-03393	1
Apotheke-SiO2-Mischung	Glucose, wasserfrei	18/15	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1001313393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017108	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	712213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017121	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1114A03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358818	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358813	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358823	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358825	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141701	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141706	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Jenne	Glucose, wasserfrei	12141705	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141711	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141714	1
Phönix, 02.11.2012	Glucose, wasserfrei	12141715	5
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141718	1
Synopharm am 10.09.2012	Glucose, wasserfrei	12141717	2
Gehe 02.07.2013	Glucose, wasserfrei	1224517	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294505	3
Sanacorp	Glucose, wasserfrei	12294509	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294510	3
Gehe 02.07.2013	Glucose, wasserfrei	12294515	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294514	1
Phoenix	Glucose, wasserfrei	12294517	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	1317815	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178702	2
Phönix	Glucose, wasserfrei	13178701	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294519	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178704	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178711	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178716	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329501	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178718	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329504	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329507	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1603213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15051301	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2102201301	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16101205	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	25061204	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16101204	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2513M03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	26041303	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	3513I-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4713I-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4313Q3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	5013I3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095003	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095005	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050501	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294509-3425311150	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	23091401	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2013Q-03393	1

- 46 590 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 184 Chargen von 673 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, wasserfrei* 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, wasserfrei* 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	150	0	71 468
Typ B	0	72	13	73 867
Typ C	0	151	21	46 590

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	84,7059 % (> 81,1765 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	87,7907 % (> 86,0465 %)

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
20982	20982	0,00	35,69
21363	20982	5,30	36,26
21703	20982	5,81	36,13
22586	20982	9,41	35,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20031-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Glucosum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* 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-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose-Monohydrat	82246219	20031	60	I 2009 000 291
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	20799	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	21274	40	20140304
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905	40	20150914*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308	40	1601016*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006	22538	40	20160511*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 358 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 135 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	82246219	20031 [†]	15
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	21285	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905 [†]	20
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308 [†]	20
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	22692	40

- 73 817 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 576 Spektren von 128 *Apo-Ident*-Kunden aus 184 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Glucose-Monohydrat	2710Q-02209	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1210034	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1204044-01	8
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	13171	1
Dextro Energy GmbH/Krie...	Glucose-Monohydrat	L309212:34	1
Dextro Energy GmbH	Glucose-Monohydrat	L4036	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4163	2
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4164	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4274	1
Dextro Energy GmbH	Glucose-Monohydrat	L4273	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2101402	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02142614	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5051401	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	40615HJK01	1
Klenk	Glucose-Monohydrat	4298924	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02141714	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11021509	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1103027-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	11
Klenk	Glucose-Monohydrat	13157002	12
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	12284230	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284231	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157005	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157007	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157011	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157012	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157017	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157019	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157026	5
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	16
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H14-B06-289483	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-01	14
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101902	2
Ph.Eur.8.0	Glucose-Monohydrat	1401019-02	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-01	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500401	2
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1405004-02	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	1407-808-307707	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-01	5
AHD	Glucose-Monohydrat	14102407	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102401	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	141001901	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	14102411	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102412	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102418	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102416	3
Gehe	Glucose-Monohydrat	14102419	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102420	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102421	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102424	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102430	2
Bombastus	Glucose-Monohydrat	14334802	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334808	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334809	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334807	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334810	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334811	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291143	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291353	10
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-01	7
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-02	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150402801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-01	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095601	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095602	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095603	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095605	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095611	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095612	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180001	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180002	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180005	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180003	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15180010	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180012	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180015	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413302	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180016	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413303	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15413402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413409	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413412	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413410	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	15A21-B06-309508	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-01	6
Euroo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049101	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049105	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049103	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	200415PJK01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18071402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	28051507	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	160915HML01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	613011-3p	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	30912HML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	8G31-N09	1
Eurho/Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1108061-01	7
Noweda	Glucose-Monohydrat	10082017	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1108061-02	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082014	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082020	2
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110912HML01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1131416	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1114U2209	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314516	6
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110913HJK02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314528	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314519	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314525	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314521	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314526	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	11B22-N06	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	11K16-N01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-02	10
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	120912HML02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-01	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284202	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284204	2
Anzag 04.04.13	Glucose-Monohydrat	12284206	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284210	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284219	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284222	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284229	4
Fagron	Glucose-Monohydrat	12B09-N05	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	14
Kehr	Glucose-Monohydrat	12C26-N06	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-01	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	130503001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	5
Gehe	Glucose-Monohydrat	130503002	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157008	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13AN01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	17
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157022	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-n01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	2
FARGON	Glucose-Monohydrat	13b01-n03	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-No1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25N09	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	7
Fagron	Glucose-Monohydrat	151780-0004	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	180213HJK01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1406212209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2013U-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601312209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2023012-1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	3413E-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4213Q-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	3413Q-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	270313PML01	1
Dextro/Krieger/15.05.13	Glucose-Monohydrat	13092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334805	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095606	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1134506	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102427	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	3/AKD100	1
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	L3270	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1210334-02	1
Dextro	Glucose-Monohydrat	L0222	1

- 46 186 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 109 Chargen von 673 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-Monohydrat* 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-Monohydrat* 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	260	0	71 358
Typ B	0	135	0	73 817
Typ C	0	572	4	46 186

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,5556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,3056 % (> 98,7847 %)

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
20031	20031	0,00	30,21
20799	20031	2,62	30,95
21274	20031	2,76	24,69
21905	21905	0,00	28,08
22308	22308	0,00	25,67
22538	22538	0,00	29,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glutaminsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20436-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glutaminsäure; Acidum glutaminicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* 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 *Glutaminsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Glutaminsäure	1000110813	20436	40	AR-13-FG-001126-01
Fagron	Glutaminsäure	11I30-N02	20840	40	AR-15-FG-010446-02
Euro OTC	Glutaminsäure	L1211001-01	21282	40	20121109
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	21720	40	20140627
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	22562	40	20160523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	21720 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glutaminsäure	13J21-N10	2
Euro OTC	Glutaminsäure	28071505	1
Fagron	Glutaminsäure	6120	1
Fagron	Glutaminsäure	3031502	1
Fagron	Glutaminsäure	13G15-N06	3
Euro OTC	Glutaminsäure	WE11020045	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Glutaminsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutaminsäure* 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	71 418
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20436	20436	0,00	70,77
20840	20840	0,00	44,31
21282	22562	11,78	44,29
21720	22562	11,56	43,86
22562	22562	0,00	45,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20823-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycin; Glycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* 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 *Glycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycin	12G13-N04	20823	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	21276	40	20120711
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21284	40	20140328
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534	40	AR-15-FG-005430-01
Caelo	Glycin	13157303	21687	40	20130625
Caelo	Glycin	14147006	21818	40	AR-16-FG-012263-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534 [†]	20
Caelo	Glycin	13157303	21687 [†]	20
Caelo	Glycin	14147006	21818 [†]	20
Euro OTC	Glycin	1605035	22683	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 *Glycin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Glycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycin* 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	71 378
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20823	20823	0,00	57,48
21276	20823	14,52	54,92
21284	21534	10,12	70,94
21534	21534	0,00	72,47
21687	21534	9,00	71,03
21818	21818	0,00	47,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gramicidin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20203-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gramicidin; Gramicidinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* 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 *Gramicidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gramicidin	11A27-N32	20203	40	AR-12-FG-006258-01
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253	40	AR-15-FG-000813-01
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544	40	20140418

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Gramicidin	15H18-B01-316269	22748	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gramicidin	12I07-N03	1
Fagron	Gramicidin	11F-24-N03	1
Fagron	Gramicidin	12K22-N12	1
Fagron	Gramicidin	14H06-B03-297614	2
Fagron	Gramicidin	B3200202	1
Fagron	Gramicidin	B3200266	1

- 46 755 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Gramicidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gramicidin* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	7	0	46 755

Die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20203	20203	0,00	26,30
21253	21253	0,00	21,22
21544	20203	5,48	23,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Griseofulvin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20939-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Griseofulvin; Griseofulvinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* 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 *Griseofulvin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	20939	40	1401419
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-296834	21725	40	20140526

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Griseofulvin	9B13-N08	20236	40
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-296834	21725 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	13L-13B08	1
Phönix Gotha	Griseofulvin	140410	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290317	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290316	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306547	1
Caelo	Griseofulvin	100910	1
Sanacorp/ F	Griseofulvin	12B06-N07	1
Phönix Gotha	Griseofulvin	12D04-N12	2
Fagron	Griseofulvin	10F03-N12	1
Fagron	Griseofulvin	12F18-N04	1
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	1

- 46 748 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Griseofulvin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Griseofulvin* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	11	3	46 748

Die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20939	20939	0,00	55,20
21725	20939	8,66	55,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Guaifenesin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20551-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Guaifenesin; Guaifenesinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* 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 *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Guaifenesin	11277411	20551	40	AR-13-FG-008660-01
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	21287	40	20121214
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864	40	0000010494
Euro OTC	Guaifenesin	1605005	22555	40	20160525*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Guaifenesin	11277411	20563	40
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix 05.07.2014	Guaifenesin	1402023-01	2
Caelo	Guaifenesin	1212002-01	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Guaifenesin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guaifenesin* 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	71 458
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20551	20551	0,00	34,41

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21287	20551	7,80	35,16
21864	21864	0,00	35,11
22555	22555	0,00	33,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Harnstoff**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20017-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Harnstoff; Carbamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* 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 *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Harnstoff	82374239	20017	30	I 2009 000 301
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	20712	40	20120724
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537	40	20140519
Caelo	Harnstoff	15154103	22315	40	20150722

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317	40	20141003
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI	40	20150722
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI	40	20141003

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 280 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537 [†]	20
Caelo	Harnstoff	15154103	22315 [†]	20
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317 [†]	20
Euro OTC	Harnstoff	1601044	22376	40
Caelo	Harnstoff	161074	22466	60
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552	40
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI [†]	20
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI [†]	20
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552SI	40

- 73 672 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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-

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 848 Spektren von 223 *Apo-Ident*-Kunden aus 187 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hirsch	Harnstoff	810811	1
Caelo	Harnstoff	14107113	12
Fagron	Harnstoff	235/12I04-N06	1
Caelo	Harnstoff	2324534	1
Caelo	Harnstoff	314Q2544	1
Caelo	Harnstoff	5061410	1
Euro OTC	Harnstoff	72/14	1
Euro OTC	Harnstoff	1003024-02	2
Caelo	Harnstoff	10081208	1
Caelo	Harnstoff	10116	1
Caelo	Harnstoff	10169722	1
Caelo	Harnstoff	10169726	2
Caelo	Harnstoff	10169731	2
Sanacorp	Harnstoff	1110023-01	2
Caelo	Harnstoff	107063	1
Fagron	Harnstoff	10E31-N06	1
Caelo	Harnstoff	11120725	1
Caelo	Harnstoff	1113A-025	1
Caelo	Harnstoff	11150701	2
Caelo	Harnstoff	11150702	3
Caesar&lorenz,Phoenix	Harnstoff	11150713	2
Caelo	Harnstoff	11150703	1
Caelo	Harnstoff	11150714	3
Caelo	Harnstoff	11150721	5
Caelo	Harnstoff	11150722	5
Caelo	Harnstoff	11150725	5
Caelo	Harnstoff	11150731	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	11150736	7
Caesar&lorenz,Anzag	Harnstoff	11150738	3
Fagron	Harnstoff	11C25-N01	1
Fagron	Harnstoff	11D-13-M04	1
Sino Phyto	Harnstoff	118900-0003	1
Fagron	Harnstoff	11H01-N08	3
Fagron	Harnstoff	11F24-N16	1
Caelo	Harnstoff	12111801	8
Caelo	Harnstoff	12101301	1
Caelo	Harnstoff	12111802	9
Caelo	Harnstoff	12111803	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111804	12
Phönix Gotha	Harnstoff	12111806	13
Caelo	Harnstoff	12111807	11
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Harnstoff	12111808	15
Caelo	Harnstoff	12111809	14
Caelo	Harnstoff	1211181	1
Caelo	Harnstoff	12111810	16
Caelo	Harnstoff	12111820	15
Caelo	Harnstoff	12111822	22
Caelo	Harnstoff	12111823	13
Caelo	Harnstoff	12111826	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Harnstoff	12111828	19
Caelo	Harnstoff	12111834	2
Caelo	Harnstoff	1211802	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1211806	2
Caelo	Harnstoff	1211804	1
Caelo	Harnstoff	1211808	1
Caelo	Harnstoff	1211809	1
Caelo	Harnstoff	1211820	1
Fagron	Harnstoff	1211822	2
Caelo	Harnstoff	1211823	1
Sanacorp	Harnstoff	1212007	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-01	12
Euro OTC	Harnstoff	121200701	1
Laborchemie Apolda/Jenn. . .	Harnstoff	12345	1
Finze	Harnstoff	1264	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-02	1
Caelo	Harnstoff	123456	1
Caelo	Harnstoff	12C20-N05	2
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	5
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Caelo	Harnstoff	12I04-N06	2
Caelo	Harnstoff	12L10-N08	4
Fagron	Harnstoff	12I10-n08	1
Fagron	Harnstoff	13/17-B02-287602	2
Caelo	Harnstoff	13064201	7
Caelo	Harnstoff	1306412	1
Phönix Gotha	Harnstoff	13064202	16
Caelo	Harnstoff	13064203	14
Caelo	Harnstoff	13064206	24
Caelo	Harnstoff	13064207	16
Caesar/Noweda	Harnstoff	13064208	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	1306421	1
Caelo	Harnstoff	13064212	26
Caelo	Harnstoff	13064213	7
Caelo	Harnstoff	13064214	13
Caelo	Harnstoff	13064215	18
Caelo	Harnstoff	13064217	1
Caelo	Harnstoff	13064221	6
Caelo	Harnstoff	13064223	24
Caelo	Harnstoff	13064224	2
Caelo	Harnstoff	13064226	8
Caelo	Harnstoff	13064227	5
Caelo	Harnstoff	13064228	10
Caelo	Harnstoff	13064230	8
Caelo	Harnstoff	13064231	10
Caelo	Harnstoff	13064232	14
Caelo	Harnstoff	13064233	12
Caelo	Harnstoff	13064236	9
Euro OTC	Harnstoff	13064239	3
Caelo	Harnstoff	1317B02-287602	1
Anzag/Henry Lamotte	Harnstoff	13-18-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	13D03-N01	10
Dr. August Wolff	Harnstoff	13E17N02	1
Fagron	Harnstoff	13E21-N05	5
Fagron	Harnstoff	13J17-B02	2
PHOENIX 02.05.2014	Harnstoff	13J17-B02-287602	4
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287604	8
Fagron	Harnstoff	13J17B02-287604	1
Fagron	Harnstoff	13L20-B03-289708	4
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-Bo2-287604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	13L20B03	1
Fagron	Harnstoff	13L20B03289708	1
Caelo	Harnstoff	14/18-B03-303581	3
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	16
Caelo	Harnstoff	14011513	1
Sanacorp	Harnstoff	1405028-01	1
Euro OTC	Harnstoff	14107101	5
Gehe	Harnstoff	14107102	17
Caelo	Harnstoff	14107103	8
Caelo	Harnstoff	14107108	4
Caelo	Harnstoff	14107109	10
Caelo	Harnstoff	14107112	9
Caelo	Harnstoff	14107117	4
Caelo	Harnstoff	14107118	4
Caelo	Harnstoff	14107119	7
Caelo	Harnstoff	14107120	4
Caelo	Harnstoff	14107122	10
Fagron	Harnstoff	14E07-B05	6
Fagron	Harnstoff	14E07B05	3
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-293469	4
Fagron	Harnstoff	14E-07-B05-293469	1
Alliance health	Harnstoff	14E07-B05-297167	4
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297165	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B07-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05293469	1
Caelo	Harnstoff	14I18-B03	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	1
Euro OTC	Harnstoff	1503042-01	10
Caelo	Harnstoff	1508/104	1
Caelo	Harnstoff	15087102	3
Caelo	Harnstoff	15087103	9
Caelo	Harnstoff	15087104	6
Caelo	Harnstoff	15087105	3
Caelo	Harnstoff	15087107	5
Phönix	Harnstoff	15087110	10
Euro OTC	Harnstoff	1515404	1
Caelo	Harnstoff	15154103	8
Caesar&Loretz/Caesar&Lo...	Harnstoff	15154104	14
Caelo	Harnstoff	15154107	1
Noweda	Harnstoff	15154110	4
Caelo	Harnstoff	15154109	3
Caelo	Harnstoff	17011405	1
Caelo	Harnstoff	18071301	1
Caelo	Harnstoff	15154111	2
Fagron	Harnstoff	18-B03-303581	1
Phönix	Harnstoff	15154113	2
Caelo	Harnstoff	17101310	1
Caelo	Harnstoff	20130912-4	1
Caelo	Harnstoff	20031514	1
Fagron	Harnstoff	2014376618	1
Fagron	Harnstoff	2014162937	1
Löns Apotheke	Harnstoff	20349	1
Caelo	Harnstoff	21051304	1
Caelo	Harnstoff	2109212544	1
Fagron	Harnstoff	3613M-02544	1
Caelo	Harnstoff	30031304	1
Caelo	Harnstoff	25082015A	1
Caelo	Harnstoff	22111305	1
Caelo	Harnstoff	26071304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Löns Apotheke	Harnstoff	40003	1
Caelo	Harnstoff	3413Q-02544	1
Caelo	Harnstoff	4013Q2544	1
Caelo	Harnstoff	4111M-02544	1
Caelo	Harnstoff	568900	1
Caelo	Harnstoff	62/AKD49	1
Sanacorp	Harnstoff	62/AKD50s	1
Caelo	Harnstoff	82374179	1
Phönix Gotha	Harnstoff	V096/2012	1
Noweda	Harnstoff	4109M-02544	1
Caelo	Harnstoff	1306422	1
Fargon	Harnstoff	14e07-b05-297165	1

- 45 914 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 110 Chargen von 673 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 *Harnstoff* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Harnstoff* 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	71 348
Typ B	0	280	0	73 672
Typ C	0	833	15	45 914

Die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,2311 % (> 97,8774 %)

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
20017	20017	0,00	76,21
20712	20017	7,05	77,38
21537	20017	17,99	75,89
22315	20017	4,04	76,11
22317	20017	3,91	76,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hartfett (601)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20496-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hartfett (601); Adeps solidus (601)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)* 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 (601)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hartfett (601)	11320006	20496	40	20111123
Caelo	Hartfett (601)	13296104	20997	40	1403144
Caelo	Hartfett (601)	15184905	21974	40	20150611
Caelo	Hartfett (601)	162364	22648	40	20160823*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hartfett (601)	14099604	21488	40
Caelo	Hartfett (601)	15184905	21974 [†]	20
Caelo	Hartfett (601)	162364	22766	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett (601)	15184901	1
Caelo	Hartfett (601)	13296104	1
Caelo	Hartfett (601)	14099608	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 (601)* 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 (601)* 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	71 458
Typ B	0	73	27	73 852
Typ C	0	2	1	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	73,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20496	22648	9,47	23,09
20997	20997	0,00	17,42
21974	22648	7,28	18,78
22648	22648	0,00	20,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hefen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20906-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hefen; Chromhefe 0,2%; Selenhefe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hefen* 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 *Hefen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Selenhefe	L1204012-01	20906	40	1403461
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1303028-01	20965	40	1403474
Caelo	Selenhefe	13347911	21377	40	1509355
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-02	21711	40	20140807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 384 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Behr	Selenhefe	P-07015253	20367	40
Dr. Behr	Chromhefe 0,2%	WE-11040062	20415	40
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	21102	40
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-02	21711 [†]	20

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 614 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 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hefen*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1507039-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	1303028-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1502003-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	1406030-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1311026-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1210021-01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Selenhefe	11318111	1
Caelo	Selenhefe	12165708	1
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1404004-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1503040-01	2

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 672 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 *Hefen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hefen* 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	71 458
Typ B	0	60	80	73 812
Typ C	0	11	2	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Hefen* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	42,8571 % (> 40,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20906	20906	0,00	22,84
20965	20965	0,00	26,78
21377	21377	0,00	25,09
21711	20906	5,39	26,98

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Heparin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20638-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Heparin-Natrium; Heparinum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* 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 *Heparin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Heparin-Natrium	1202002-01	20638	40	20120326
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	20798	40	1404230
Euro OTC	Heparin-Natrium	12050009-03	21294	40	AR-15-FG-007427-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-01	22804	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Heparin-Natrium	12G19-B02-313422	1
Fagron	Heparin-Natrium	13G03-N13	3
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08	1
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-293944	2
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-307077	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	2
Fagron	Heparin-Natrium	11190188SH	2
Euro OTC	Heparin-Natrium	1202002-01	1

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Heparin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Heparin-Natrium* 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	71 498
Typ B	0	0	40	73 912
Typ C	0	11	2	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20638	20798	10,86	62,02
20798	20798	0,00	60,17
21294	21294	0,00	69,91

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Histamindihydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20963-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Histamindihydrochlorid; Histamini dihydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* 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 *Histamindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Histamindihydroc...	1111004-02	20963	40	1403674
Fagron	Histamindihydroc...	14G16-B02-299175	21668	80	20140729
Euro OTC	Histamindihydroc...	1506030	21863	40	0000010384

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Histamindihydrochlorid	zu erfassen	20158	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	14G16-B02-299175	21668 [†]	20
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030	21863 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	3031503	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-01	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	130500601	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030-01	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	15E08-B06-313037	2
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	111004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-01	8
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-03	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	4
Fagron	Histamindihydrochlorid	11E25-N07	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	12D02-N16	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12E29-N09	2
Phönix	Histamindihydrochlorid	12e29n09	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	7
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	20021412	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	28051305	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	25051202	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1305006-01	1

- 46 723 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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 *Histamindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histamindihydrochlorid* 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	71 458
Typ B	0	78	2	73 872
Typ C	0	39	0	46 723

Die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)

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
20963	20963	0,00	81,69
21668	21863	4,99	81,87
21863	21863	0,00	82,21

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hyaluronsäure-Natrium-Salz**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21036-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hyaluronsäure-Natrium-Salz; Natrii Hyaluronas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* 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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hyaluronsäure-Na...	L1302028-01	21036	40	1403532
Euro OTC	Hyaluronsäure-Na...	L1302028-01	21074	60	20130314
Audor	Hyaluronsäure-Na...	AP30101404H	22262	35	20141203

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 135 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 483 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Behr	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	7071105	20518	40
Spinnrad	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	51240342	20779	40
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	22262 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14188702	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101305H	2
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	2
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101505H	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	1263303	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	30101204H	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101204H	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204901	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204903	3

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* 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	135	0	71 483
Typ B	0	54	46	73 842
Typ C	0	11	2	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,5556 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	54,0000 % (> 51,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
21036	21036	0,00	37,49
21074	21036	2,09	38,98
22262	21036	16,84	31,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochinon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20091-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochinon; Hydrochinonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* 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 *Hydrochinon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	12288505	20884	40	20121015
Caelo	Hydrochinon	14026904	21468	40	20140122
Caelo	Hydrochinon	14281501	21791	40	AR-15-FG-008058-01
Caelo	Hydrochinon	14280110	21923	40	20141017

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	15057004	21975	40	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22324	40	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22351	40	20150306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrochinon	14026904	21468 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	14281501	21791 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	14280110	21923 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	15057004	21975 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	15057001	22324 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	15057001	22351 [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 100 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	13105405	7
Caelo	Hydrochinon	11163905	2
Caelo	Hydrochinon	13105408	6
Alliance Healthcare	Hydrochinon	12288503	5
Caelo	Hydrochinon	14026902	5
Caelo	Hydrochinon	14180410	1
Caelo	Hydrochinon	14280104	2
Caelo	Hydrochinon	14180401	1
Caelo	Hydrochinon	14180406	1
Caelo	Hydrochinon	14280105	1
Caelo	Hydrochinon	14281501	6
Caelo	Hydrochinon	14280110	1
Caelo	Hydrochinon	14281507	3
Caelo	Hydrochinon	15057001	1
Euro/Sanacorp	Hydrochinon	15057004	3
Caelo	Hydrochinon	15057010	3
Caelo	Hydrochinon	18031403	1
Caelo	Hydrochinon	16051502	1
Caelo	Hydrochinon	10145101	1
Caelo	Hydrochinon	10145103	1
Caelo	Hydrochinon	10145113	1
Caelo	Hydrochinon	11163907	4
Caelo	Hydrochinon	11163912	6
Caelo	Hydrochinon	11163912/Int312052	1
Caelo	Hydrochinon	1163902	1
Caelo	Hydrochinon	12156705	5
Sanacorp	Hydrochinon	12156703	1
Caelo	Hydrochinon	12156706	3
Caelo	Hydrochinon	12288502	1
Caelo	Hydrochinon	12288505	9
Caelo	Hydrochinon	13105402	9
Caelo	Hydrochinon	14121202	1
Caelo	Hydrochinon	20200712-3	1
Caelo	Hydrochinon	72265417	1
14026902	Hydrochinon	InterneCharge1214Q	1
Caelo	Hydrochinon	1228503	1
Caelo	Hydrochinon	12285201	1

- 46 662 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 251 Chargen von 673 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 *Hydrochinon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochinon* 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	71 338
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	99	1	46 662

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,0000 % (> 96,0000 %)

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
20884	21791	2,81	24,84
21468	21791	3,47	22,46
21791	21791	0,00	23,20
21923	21791	3,13	23,18
21975	21791	1,52	22,36
22324	21791	1,87	22,93
22351	21791	3,43	21,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochlorothiazid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20323-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochlorothiazid; Hydrochlorothiazidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* 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 *Hydrochlorothiazid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	20323	40	AR-12-FG-008900-01
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20888	40	20111209
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589	40	AR-15-FG-014461-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20378	40
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 44 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286110	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286111	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008507	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	13C25-N08	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	12B23-N05	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008509	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	12L14-N11	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10B01	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-300822	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	5013Q-03660	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03-309670	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	P157/14	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-26111	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11G12-N12	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-n02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11Lo1-No2	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	11L01n02	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	2002311234	1

- 46 718 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 262 Chargen von 673 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 *Hydrochlorothiazid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochlorothiazid* 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	71 498
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	42	2	46 718

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,4545 % (> 88,6364 %)

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
20323	20323	0,00	21,04
20888	21589	12,85	21,52
21589	21589	0,00	20,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortison**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20006-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortison; Hydrocortisonum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* 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 *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortison	91050209	20006	30	I 2009 000 255
Caelo	Hydrocortison	10083801	20110	40	20100416
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21293	40	20130727
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461	40	20131203

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463	40	20131203
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899	40	20151014*
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463SI	40	20131203
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI	36	20151014*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 306 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 312 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 195 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461 [†]	20
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463 [†]	20
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899 [†]	20
Caelo	Hydrocortison	160952	22778	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	entfällt	20
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463SI [†]	20
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI [†]	15
Caelo	Hydrocortison	160952	22778SI	40

- 73 757 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 546 Spektren von 183 *Apo-Ident*-Kunden aus 164 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	13341504	7
Euro OTC	Hydrocortison	1112030-01	12
Caelo	Hydrocortison	12167010	13
Caelo	Hydrocortison	12167007	10
Caelo	Hydrocortison	13069501	8
Großhandel	Hydrocortison	13H08-B01-285472	4
Euro OTC	Hydrocortison	6051502	1
Caelo	Hydrocortison	9271205	2
Nachprüfung 2312	Hydrocortison	10282201	1
Euro OTC	Hydrocortison	4091510	1
Bestand	Hydrocortison	911Q-01719	2
Euro OTC	Hydrocortison	1201618-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1204037-01	24
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21
Fagron	Hydrocortison	120601801	1
Fagron	Hydrocortison	12091401	1
Caelo	Hydrocortison	13069505	3
GEHE 14.04.2014	Hydrocortison	13069509	4
Caelo	Hydrocortison	13069510	6
Alliance Health 11.01.2...	Hydrocortison	1315505	1
Caelo	Hydrocortison	13155601	10
Caelo	Hydrocortison	13155602	7
Caelo	Hydrocortison	13155603	8
Caelo	Hydrocortison	13155604	3
Caelo	Hydrocortison	13155605	6
Caelo	Hydrocortison	13155611	2
Phönix Caesar u. Loretz	Hydrocortison	13225507	1
Caelo	Hydrocortison	13155614	3
Caelo	Hydrocortison	13341502	7
Caelo	Hydrocortison	133341502	1
Alliance Health 25.04.2...	Hydrocortison	13341503	4
Phönix	Hydrocortison	13341508	4
Sanacorp	Hydrocortison	13341509	4
Caelo	Hydrocortison	13341510	7
Caelo	Hydrocortison	13341511	2
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-28571	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285473	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288280	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01	1
Caelo	Hydrocortison	140301305	1
EuRho	Hydrocortison	1405001-01	5
Euro OTC	Hydrocortison	1408023-01	3
Caelo	Hydrocortison	14115105	2
Caelo	Hydrocortison	14115107	4
Caelo	Hydrocortison	14115103	1
Caelo	Hydrocortison	14115108	1
Caelo	Hydrocortison	14301304	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	14301305	2
phönix	Hydrocortison	14301306	2
Caelo	Hydrocortison	14301307	1
Caelo	Hydrocortison	14301310	5
Caelo	Hydrocortison	14301311	4
Caelo	Hydrocortison	14301312	2
Caelo	Hydrocortison	14301313	4
Caelo	Hydrocortison	1430312	1
Caelo	Hydrocortison	1431311	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293423	2
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293424	2
Euro OTC	Hydrocortison	1501034-01	4
Caelo	Hydrocortison	15021106	2
Caelo	Hydrocortison	1501105	1
Caelo	Hydrocortison	15021105	3
Caelo	Hydrocortison	15021104	1
Caelo	Hydrocortison	15021107	8
Euro OTC	Hydrocortison	1505016-01	11
Euro OTC	Hydrocortison	150516-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1509029-01	5
Caelo	Hydrocortison	1518013	1
Caelo	Hydrocortison	15181003	4
Caesar&lorenz,Phoenix	Hydrocortison	15181004	8
Caelo	Hydrocortison	15181007	2
Caelo	Hydrocortison	15181006	3
Caelo	Hydrocortison	15181008	1
Caelo	Hydrocortison	15181012	3
Caelo	Hydrocortison	15181013	4
Caelo	Hydrocortison	15278702	1
Caelo	Hydrocortison	15216101	1
Caelo	Hydrocortison	15278703	5
Caelo	Hydrocortison	15278706	1
Caelo	Hydrocortison	15278705	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02-311696	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02	1
Caelo	Hydrocortison	16004603	1
Caelo	Hydrocortison	16004604	3
Caelo	Hydrocortison	16004605	2
Caelo	Hydrocortison	16004607	1
Fagron	Hydrocortison	19051403	1
Euro OTC	Hydrocortison	29011504	1
Fagron	Hydrocortison	K05B20130407M	1
Caelo	Hydrocortison	113I-01719	1
Caelo	Hydrocortison	810911	1
Fagron	Hydrocortison	5061304	1
Caelo	Hydrocortison	7101301	1
Fagron	Hydrocortison	5061305	1
Caelo	Hydrocortison	10340502	2
Caelo	Hydrocortison	10282208	1
Fagron	Hydrocortison	11/19-N03	2
Fagron	Hydrocortison	11021403	1
Caelo	Hydrocortison	11021302	1
Caelo	Hydrocortison	9360908	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-02	7
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-03	9
Caelo	Hydrocortison	11098413	1
Caelo	Hydrocortison	1109845	1
Caelo	Hydrocortison	11260303	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	11260304	1
Caelo	Hydrocortison	11260305	3
Caelo	Hydrocortison	11260302	1
Caelo	Hydrocortison	11260307	2
Caelo	Hydrocortison	11260308	4
Kehr	Hydrocortison	11260309	6
Caelo	Hydrocortison	11273703	1
Phoenix am 11.06.2012	Hydrocortison	11260310	1
Caelo	Hydrocortison	11273704	2
Fagron	Hydrocortison	11D07-N02	1
Fagron	Hydrocortison	11k18n01	1
Fagron	Hydrocortison	11L09-N06	2
Fagron	Hydrocortison	11K18-N01	2
Phönix	Hydrocortison	11119-N03	1
Caelo	Hydrocortison	11L09-N06	1
Euro OTC	Hydrocortison	1202032-01	5
Fagron	Hydrocortison	11L09-N09	1
Euro OTC	Hydrocortison	120403701	2
Euro OTC	Hydrocortison	1204307-01	1
Noweda	Hydrocortison	12104303	9
Caelo	Hydrocortison	12104301	2
Caelo	Hydrocortison	12104304	15
Caelo	Hydrocortison	12104305	3
Caelo	Hydrocortison	12104306	11
Caelo	Hydrocortison	12104307	16
Caelo	Hydrocortison	12104308	7
Phönix Gotha	Hydrocortison	12104309	4
Caelo	Hydrocortison	12119303	12
Caelo	Hydrocortison	12119304	3
Kehr	Hydrocortison	12167001	12
Caelo	Hydrocortison	1216707	1
Kehr	Hydrocortison	1219304	1
Fagron	Hydrocortison	12G19-N01	6
Fagron	Hydrocortison	12I25-N01	3
Caelo	Hydrocortison	13063501	1
Caelo	Hydrocortison	12k08-n01	1
Caelo	Hydrocortison	1306906	1
Caelo	Hydrocortison	13069502	9
Caelo	Hydrocortison	13069506	5
Caelo	Hydrocortison	13069507	6
Caelo	Hydrocortison	13341501	2
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285471	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	1
Fagron	Hydrocortison	13H08B01285473	1
Caelo	Hydrocortison	17081301	1
Caelo	Hydrocortison	2013U-01719	1
Caelo	Hydrocortison	21101303	1
Caelo	Hydrocortison	2402211719	1
Caelo	Hydrocortison	24131-01719	1
Caelo	Hydrocortison	39/AKD17	1
Caelo	Hydrocortison	3912Q-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	pzn4914731	1
Fagron	Hydrocortison	12/25-N01	1
Caelo	Hydrocortison	12167010-3437311151	1

- 46 216 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 129 Chargen von 673 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 *Hydrocortison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortison* 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	306	0	71 312
Typ B	0	195	0	73 757
Typ C	0	520	26	46 216

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,0392 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,9231 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,2381 % (> 94,6886 %)

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
20006	20006	0,00	50,55
20110	21899	18,99	55,96
21293	21899	5,83	56,38
21461	21899	1,99	54,65
21463	21899	2,67	57,49
21899	21899	0,00	57,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortisonacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20010-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* 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 *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortisonace...	82833159	20010	30	I 2009 000 259
Caelo	Hydrocortisonace...	11263917	20602	40	20110920
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295	40	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1508029	21889	40	20150902*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonace...	15A30-B09-307090	22241	40	20150226
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1604052	22564	40	20160525*
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295SI	30	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1508029	21889SI	29	20150902*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 289 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 329 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 184 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	21462	60
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	21889 [†]	20
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241 [†]	20
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	21295SI [†]	15
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	21889SI [†]	15
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241SI	24
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052	22564SI	30

- 73 768 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 660 Spektren von 196 *Apo-Ident*-Kunden aus 180 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	2061401	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110516	1
Hedinger/Gehe	Hydrocortisonacetat	1112031-02	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	12021502	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1205034-01	35
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	12090003-01	2
Großhandel	Hydrocortisonacetat	1209003-01	17
Phönix	Hydrocortisonacetat	12182405	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330102	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	13/31-B07-290061	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1315503	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155306	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155303	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155308	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155307	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291704	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291705	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291701	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291706	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291707	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291709	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291711	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391704	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13F25-B05-300290	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290061	1
Euro/Gehe	Hydrocortisonacetat	1404017-01	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-02	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140401702	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043901	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043902	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043903	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043904	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043906	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043905	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043907	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043908	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-01	8
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-02	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144803	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144804	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144805	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144806	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144807	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430102	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301401	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301402	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301404	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301405	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301406	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301407	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301408	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04-294158	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14I16-B01-300292	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1501035-01	5
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150103501	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1502000801	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008-01	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067003	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067005	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067004	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067006	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067011	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-01	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067013	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356901	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356903	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356902	2
Großhandel	Hydrocortisonacetat	157000	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356904	3
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1568/05131813	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-316480	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	28071508	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	CH13291705	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	HC0024	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC130201	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	M39171	1
Lihua/phönix	Hydrocortisonacetat	K06A20140801M	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	P156/14	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	7051303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10083911	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	213E-01719	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	911I-01718	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	8563642	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301913	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1010025-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	11/01-N05	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1107004-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-02	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-03	7
Phönix	Hydrocortisonacetat	110700403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098612	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	11098607	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098611	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098615	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1112031	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-01	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1113E-01718	1
Anzag 17.03.2012	Hydrocortisonacetat	11263905	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	11263906	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263913	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263907	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	11263912	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	11263914	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263911	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263915	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263916	4
Noweda	Hydrocortisonacetat	11F24-N12	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008402	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008403	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008404	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008405	5
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120503401	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1213M-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182402	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182403	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182404	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	12183403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12248501	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330103	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330104	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330105	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330106	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330107	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330108	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330110	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330112	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330116	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330113	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330114	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1233016	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1233015	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	12K15-N04	6
FARGON	Hydrocortisonacetat	12k15-n04	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12K15-No4	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1315304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155302	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155304	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	131553080	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13155311	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13A03-N04	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-N02	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	13B25-N04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-No2	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900502	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1406211718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061207	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17011402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18011304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20220911-3	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	25101201	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091307	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2612M01718	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	2712M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110491	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	3613A-01718	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	508029-01	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	HCA003/0611	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	HCAZ11004K	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008411	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111-3507411061	1

- 46 102 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 112 Chargen von 673 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 *Hydrocortisonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonacetat* 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	289	0	71 329
Typ B	0	184	0	73 768
Typ C	0	557	103	46 102

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,9239 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,7391 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	84,3939 % (> 83,9394 %)

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
20010	20010	0,00	27,03
20602	21889	3,53	27,08
21295	21889	3,83	31,61
21889	21889	0,00	29,47
22241	21889	4,35	32,98
22564	22564	0,00	35,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortisonbutyrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21531-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonbutyrat; Hydrocortisoni butyras micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat* 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 *Hydrocortisonbutyrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21531	40	AR-15-FG-000944-01
Fagron	Hydrocortisonbut...	14D23-B01-296716	21723	30	20140509
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21797	40	20130920
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21797SI	30	20130920

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 478 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 133 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	21531 [†]	20
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	21723 [†]	30
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	21797 [†]	20
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	21723SI	48
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	21797SI [†]	15

- 73 819 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Hydrocortisonbutyrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Hydrocortisonbutyrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonbutyrat* 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	71 478
Typ B	0	129	4	73 819
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,9925 % (> 94,7368 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21531	21531	0,00	20,48
21723	21531	9,44	19,98
21797	21531	4,42	24,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20791-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulosum G 300; Hydroxyethylcellulosum HX

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)* 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 *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylcell...	12249204	20791	40	20120830
Euro OTC	Hydroxyethylcell...	1110024-04	20792	40	20120110
Caelo	Hydroxyethylcell...	03936475	20862	20	20121001

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydroxyethylcell...	13H22-N11	20908	40	20130826
Caelo	Hydroxyethylcell...	13378506	21365	40	1507205
Caelo	Hydroxyethylcell...	14352504	21792	40	AR-15-FG-009318-01
Caelo	Hydroxyethylcell...	161006	22459	40	20160426*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 358 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 384 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Hydroxyethylcellulose (300 m...	zu erfassen	20146	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	9312308	20184	50
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1101022-02	20238	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352504	21792 [†]	20
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161006	22459 [†]	20
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030	22698	40

- 73 742 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 614 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 506 Spektren von 174 *Apo-Ident*-Kunden aus 158 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019402	2
Nachprüfung 2797	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156907	12
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	21
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11048105	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274702	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	25
Ashland / Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	21
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	5
Ashland / Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13090020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	20
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13041502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902001	1
Alliance Healthcare/Hed...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	5
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	130902002	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13099020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1315306	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	133785	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182702	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378502	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1337808	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378508	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378510	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378515	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13H22-N11	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378518	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378516	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	2
Th. Geyer	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1406017-01	16
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	15
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095911	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14256002	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352508	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352515	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04B02293555	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02-293558	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-297846	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1496017-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-300224	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14i04-b05-309049	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-01	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	6
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-03	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	150418-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086403	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504019-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086405	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086407	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086408	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086506	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086504	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-312859	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199501	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-315495	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100604	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15E07-B05-316511	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100605	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-321320	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100612	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1909020-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19051406	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	220914PML02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	4815A-03301	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1373	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1110024-01	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186202	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	2402212528	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266305	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213I-03301	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081202	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	314Q3301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	8051305	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	80616-3	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1101022-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110505401	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019408	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	15
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	25
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002403	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11110024-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111024-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04-336431909	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1113E-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186221	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002404	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266316	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304601	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11E09-N08	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1212N-03301	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304620	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304619	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304614	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156902	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	122492014	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156915	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249204	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249205	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249216	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	10
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12345	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274710	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369713	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369717	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12A09-N06	3
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369718	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12C02-N06	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13040008-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153506	8
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	6
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13D26-N11	7
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13d26-n16	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406212528	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	26071301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140317	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	211112PML01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20031305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	290114PML01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	5012I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	4512I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	26071212	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	J0696	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352510	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-309049	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182714	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213M-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21011502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	31031402	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110024-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12274720	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19011302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	25071301	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2512I-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902003	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	313Q-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1105054-01	1

- 46 256 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 135 Chargen von 672 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 *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s) 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	260	0	71 358
Typ B	0	158	52	73 742
Typ C	0	461	45	46 256

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s) 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	75,2381 % (> 73,8095 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	91,1067 % (> 90,5138 %)

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
20791	21792	13,69	78,90
20792	21792	8,97	75,97
20862	22459	9,16	82,93
20908	21365	10,60	73,82
21365	21365	0,00	72,66
21792	21792	0,00	80,69
22459	22459	0,00	82,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20686-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* 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 *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxypropylcel...	12093107	20686	40	1402049
Caelo	Hydroxypropylcel...	14189804	21767	40	AR-15-FG-014922-01
Caelo	Hydroxypropylcel...	15345001	22258	40	20151104

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	14189804	21767 [†]	20
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345001	22258 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s).

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	14189801	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s) 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	1	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s) 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20686	20686	0,00	14,99
21767	21767	0,00	16,01
22258	21767	7,25	20,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ibuprofen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20205-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ibuprofen; Ibuprofenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* 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 *Ibuprofen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ibuprofen	09111410	20205	40	AR-12-FG-002701-01
Caelo	Ibuprofen	11352219	20774	40	20120124
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	21248	40	1501533

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ibuprofen	13105108	21321	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-01	1
Fagron	Ibuprofen	1012039-02	1
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-01	2

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Ibuprofen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ibuprofen* 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	71 498
Typ B	0	35	5	73 912
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,5000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20205	20205	0,00	27,47
20774	21248	9,93	29,49
21248	21248	0,00	28,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Indigocarmin I**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20592-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Indigocarmin I

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Indigocarmin 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 *Indigocarmin I* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Indigocarmin I	12C16-N04	20592	40	1509365
Fagron	Indigocarmin I	13K12-N01	21267	40	1601099

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indigocarmin I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indigocarmin I*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indigocarmin I*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Indigocarmin I	13K12-N01	1
Fagron	Indigocarmin I	5132316	1
Fagron	Indigocarmin I	11F09-N06	1
Fagron	Indigocarmin I	12K06-N11	1
Fagron	Indigocarmin I	12A20-N067-16	1
Fagron	Indigocarmin I	5093143	1

- 46 756 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Indigocarmin 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 *Indigocarmin 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	80	0	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	3	3	46 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Indigocarmin 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20592	20592	0,00	83,36
21267	21267	0,00	83,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Indometacin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20720-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Indometacin; Indometacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* 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 *Indometacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Indometacin	1012009-02	20720	40	1402050
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	21327	40	20120521
Euro OTC	Indometacin	1512031	22291	40	20160122*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1512031	22291 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	2
Euro OTC	Indometacin	1512031-01	2

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Indometacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Indometacin* 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	71 498
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20720	20720	0,00	57,70
21327	22291	3,22	60,62
22291	22291	0,00	59,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Inositol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20420-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Inositol; Inositolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Inositol* 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 *Inositol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Inositol	1011028-01	20420	40	AR-12-FG-009055-01
Euro OTC	Inositol	1206032-01	21280	40	20120814

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Inositol	L1507021-01	22797	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Inositol	1304009-01	3
Euro OTC	Inositol	1206032-01	2
Euro OTC	Inositol	1407006-01	3
Euro OTC	Inositol	130400901	1
Fagron	Inositol	L13090200	1

- 46 752 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Inositol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Inositol* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	10	0	46 752

Die Substanz/Substanzgruppe *Inositol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20420	20420	0,00	35,77
21280	20420	4,99	34,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Iodoform
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20094-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Iodoform; Iodoformium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* 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 *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Iodoform	09357608	20094	40	F 2010 000 148
Fagron	Iodoform	12L11-B41	21278	40	20140113
Caelo	Iodoform	12283206	21297	40	20130709

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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.

- 115 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
fragon	Iodoform	12283303	3
Caelo	Iodoform	12283202	4
Caelo	Iodoform	12070601	6
Fagron	Iodoform	12E30-N01	2
Fagron	Iodoform	12L11-B41	1
Caelo	Iodoform	14077601	2
Caelo	Iodoform	14077603	3
Caelo	Iodoform	14230001	2
Caelo	Iodoform	14230002	2
Caelo	Iodoform	14077702	3
Caelo	Iodoform	14230007	2
Caelo	Iodoform	14230306	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	15276102	2
Fagron	Iodoform	14D09-B14-293029	1
Caelo	Iodoform	12070102	3
Caelo	Iodoform	3041407	1
Caelo	Iodoform	10120202	1
Noweda	Iodoform	10320402	1
Caelo	Iodoform	12070303	2
Noweda	Iodoform	12070407	2
Caelo	Iodoform	12070402	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Iodoform	12070501	4
Kehr	Iodoform	12070502	2
Caelo	Iodoform	12070602	3
Caelo	Iodoform	12070608	4
Caelo	Iodoform	12070605	1
Caelo	Iodoform	12070606	1
Caelo	Iodoform	12150902	5
Phönix	Iodoform	12150903	3
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	12150907	4
Caelo	Iodoform	12150905	3
Phoenix	Iodoform	12150908	6
Caelo	Iodoform	12150910	1
Caelo	Iodoform	12283201	2
Caelo	Iodoform	12283304	2
Caelo	Iodoform	12283206	2
Caelo	Iodoform	12283307	1
Fagron	Iodoform	12L11-B41-290055	1
Caelo	Iodoform	14077607	1
Euro OTC	Iodoform	14229504	2
Caelo	Iodoform	14229506	1
Caelo	Iodoform	14229507	3
Caelo	Iodoform	14229508	1
Caelo	Iodoform	14230305	1
Caelo	Iodoform	14230008	1
Caelo	Iodoform	14230302	1
Caelo	Iodoform	14230308	1
Caelo	Iodoform	15276001	1
Caelo	Iodoform	15276101	3
Kehr	Iodoform	2070602	1
Caelo	Iodoform	2013E-01726	1
Caelo	Iodoform	28011503	1
Caelo	Iodoform	21051305	1
Caelo	Iodoform	12283201/311152	1

- 46 647 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 234 Chargen von 673 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 *Iodoform* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Iodoform* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richti-

gen 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	71 498
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	101	14	46 647

Die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	87,8261 % (> 85,2174 %)

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
20094	20094	0,00	86,59
21278	20094	22,06	91,62
21297	20094	20,96	93,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ipratropiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20911-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ipratropiumbromid; Ipratropii bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* 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 *Ipratropiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ipratropiumbromid	12C15-N01	20911	40	1403675
Fagron	Ipratropiumbromid	12K01-N08	21272	40	20121025

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	15C04-B02-321674	22747	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Ipratropiumbromid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	14B05-B16-294566	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Ipratropiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ipratropiumbromid* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20911	20911	0,00	29,62
21272	20911	9,47	35,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isosorbiddinitrat 40%
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20213-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isosorbiddinitrat 40%; Isorbidi dinitras 40%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 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 *Isosorbiddinitrat 40%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Isosorbiddinitra...	10L09-N10	20213	40	AR-12-FG-003632-01
Fagron	Isosorbiddinitra...	12F08-N04	20891	40	20120801
Fagron	Isosorbiddinitra...	13D15-N02	21347	39	20130410

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 119 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 499 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	22762	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 122 Spektren von 73 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	11
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	11
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12k14-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	101652	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	8564340	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13I26-N18	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	4
ebe a	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	4
Wepa	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B3-308419	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	X12010	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2114M3516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9E05-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10029-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10D29-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9101205	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	10G15-N01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-No5	1
FARGON	Isosorbiddinitrat 40%	11f20-n05	1
Phönix 22.11.2012	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11117-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14N02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1309210009	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-0003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13d15-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-No2	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	P11008	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2413Q03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2405210009	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	26061207	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	391311-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3413U03516	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	PN:1370-240409	1

- 46 640 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 239 Chargen von 673 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 *Isosorbiddinitrat 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 *Isosorbiddinitrat 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	119	0	71 499
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	107	15	46 640

Die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,9580 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	87,7049 % (> 85,2459 %)

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
20213	20213	0,00	47,87
20891	20213	19,24	49,41
21347	20213	12,78	48,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isoxsuprinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	22640-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isoxsuprinhydrochlorid; Isoxsuprini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* 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 *Isoxsuprinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Isoxsuprinhydroc...	161770	22640	40	20160818*
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc...	1503008-01	22659	40	20150430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	16177001	22735	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoxsuprinhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22640	22640	0,00	48,17
22659	22640	8,88	44,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumcitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20021-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumcitrat; Kalii citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* 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 *Kaliumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	20021	60	I 2009 000 299
Caelo	Kaliumcitrat	11102206	20502	40	AR-13-FG-005751-01
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	20655	40	20111201
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452	40	20130926

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	21775	40	20150414
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936	40	20151013*
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476	40	20160602*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 318 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 201 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	20021 [†]	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1204016-01	20575	40
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452 [†]	20
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	21775 [†]	20
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936 [†]	20
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476 [†]	20
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040	22521	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041	22676	40

- 73 751 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 201 Spektren von 82 *Apo-Ident*-Kunden aus 85 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	14138105	2
Caelo	Kaliumcitrat	1215309	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299207	5
Gutenberg-Apotheke	Kaliumcitrat	13135907	5
Caelo	Kaliumcitrat	1234	8
Caelo	Kaliumcitrat	13080602	6
Caelo	Kaliumcitrat	5021509	1
Caelo	Kaliumcitrat	12334	1
Caelo	Kaliumcitrat	13080603	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1311036-01	13
Caelo	Kaliumcitrat	13135908	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317602	5
Caelo	Kaliumcitrat	13135902	1
Phoenix	Kaliumcitrat	1326PLV-1739	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317603	4
Caelo	Kaliumcitrat	13317604	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317613	3
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317617	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317619	3
Phoenix 08.07.2014	Kaliumcitrat	13317624	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1410014-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1406025-01	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138107	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138112	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138118	1
Caelo	Kaliumcitrat	1413812	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138119	1
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1504024-01	2
Caelo	Kaliumcitrat	15148701	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148706	2
Caelo	Kaliumcitrat	2114M1737	1
Caelo	Kaliumcitrat	17061402	1
Caelo	Kaliumcitrat	70913Kaci	1
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	1
Phoenix	Kaliumcitrat	15148708	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259107	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259120	1
Caelo	Kaliumcitrat	10067413	1
lohmann	Kaliumcitrat	1051470	1
Caelo	Kaliumcitrat	11102201	1
Klenk	Kaliumcitrat	11102219	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320201	1
Caelo	Kaliumcitrat	1112008-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320202	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	4
Caelo	Kaliumcitrat	11320203	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	11320213	2
Fagron	Kaliumcitrat	1204016-01	8
Euro OTC	Kaliumcitrat	1209005-01	3
Euro OTC	Kaliumcitrat	1211006-01	4
Caelo	Kaliumcitrat	1213503	1
Erika apotheke	Kaliumcitrat	12135301	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135302	4
Caelo	Kaliumcitrat	12135303	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135306	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135309	3
Caelo	Kaliumcitrat	12135310	4
Sanacorb	Kaliumcitrat	12135311	3
Großhandel	Kaliumcitrat	12299201	5
Caelo	Kaliumcitrat	12299202	2
Caelo	Kaliumcitrat	12299203	2
EuRho	Kaliumcitrat	1306032-01	4
Caelo	Kaliumcitrat	13080604	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135903	3
Caelo	Kaliumcitrat	13135904	3
Caelo	Kaliumcitrat	1313598	1
Caelo	Kaliumcitrat	23121-01737	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	22101303	1
Caelo	Kaliumcitrat	28021402	1
Caelo	Kaliumcitrat	3112M01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	33131-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	3456	1
ghfgh	Kaliumcitrat	3654645	1
Caelo	Kaliumcitrat	411025-1-P	1
Caelo	Kaliumcitrat	5555	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730367	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	Ch1209005-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	Ch1304022-01	2

- 46 561 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 208 Chargen von 673 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 *Kaliumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumcitrat* 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	300	0	71 318
Typ B	0	201	0	73 751
Typ C	0	200	1	46 561

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,0149 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,5025 % (> 98,0100 %)

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
20021	20021	0,00	49,07
20502	20502	0,00	50,61
20655	21936	4,35	50,99
21452	22476	5,60	50,56
21775	21936	3,66	50,82
21936	21936	0,00	51,21
22476	22476	0,00	50,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumhydrogentartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20509-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogentartrat; Kalii hydrogentartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* 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 *Kaliumhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumhydrogenta...	11127421	20509	40	AR-13-FG-006332-01
Caelo	Kaliumhydrogenta...	11345805	20772	40	20120103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20588	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20611	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127402	20643	30
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20644	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20645	40

- 73 762 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133120	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	14115208	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081008	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345807	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127417	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030006	3
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	1
Gehe	Kaliumhydrogentartrat	11345808	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030002	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133104	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133114	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17061303	1

- 46 746 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Kaliumhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumhydrogentartrat* 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	71 538
Typ B	0	190	0	73 762
Typ C	0	16	0	46 746

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20509	20509	0,00	66,17
20772	20509	2,56	66,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20782-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumnatriumtar...	12030207	20782	40	20120213
Caelo	Kaliumnatriumtar...	13216605	20998	40	1404530
Caelo	Kaliumnatriumtar...	14376001	21801	40	20150204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 32 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	14376001	21801 [†]	20
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	15375601	entfällt	12

- 73 920 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* 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	71 498
Typ B	0	32	0	73 920
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20782	20998	4,40	49,66
20998	20998	0,00	49,84
21801	20998	6,56	50,88

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumorotat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20419-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumorotat; Kalii oroticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumorotat* 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 *Kaliumorotat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Kaliumorotat	1000070227	20419	40	AR-12-FG-009684-01
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	22335	40	20150723
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	22498	40	20150723

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumorotat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	22335 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Kaliumorotat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038-01	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Kaliumorotat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumorotat* 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	71 498
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumorotat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20419	20419	0,00	132,91
22335	20419	31,74	125,78
22498	20419	61,47	124,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumsorbat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20020-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumsorbat; Kalii sorbas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* 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 *Kaliumsorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumsorbat	90877159	20020	60	I 2009 000 305
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	20453	40	AR-13-FG-000830-01
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444	40	20130813
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892	40	20150902*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013	22786	40	20160819*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 398 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 55 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	90877159	20020 [†]	15
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444 [†]	20
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892 [†]	20

- 73 897 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 251 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	12211107	17
Caelo	Kaliumsorbat	14380601	14
Caelo	Kaliumsorbat	13065204	13
Caelo	Kaliumsorbat	15248205	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059909	8
Caelo	Kaliumsorbat	13224612	12
Fiebig	Kaliumsorbat	10012210	2
Caelo	Kaliumsorbat	13065217	11
Caelo	Kaliumsorbat	10199505	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211101	14
AHD	Kaliumsorbat	13065216	11
Spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	2041402	1
Caelo	Kaliumsorbat	11261304	4
Caelo	Kaliumsorbat	13065205	16
Caelo	Kaliumsorbat	13065222	3
Caelo	Kaliumsorbat	1312024-01	4
Caelo	Kaliumsorbat	13111409	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	10
Caelo	Kaliumsorbat	13224608	2
Apomix/Noweda	Kaliumsorbat	13224611	7
Caelo	Kaliumsorbat	13277804	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380606	4
Caelo	Kaliumsorbat	14380607	2
Phoenix	Kaliumsorbat	14380610	7
Caelo	Kaliumsorbat	14380612	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380620	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380621	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380622	6
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	14380627	3
Caelo	Kaliumsorbat	14380632	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025-01	3
Caelo	Kaliumsorbat	15248204	8
Caelo	Kaliumsorbat	15248203	1
Spinnrad/Sanacorp	Kaliumsorbat	315331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	815331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	912331023	5
Spinnrad	Kaliumsorbat	111033102	2
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	111103802	1
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	1
spinnrad gmbh	Kaliumsorbat	1111331023	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	11261303	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059905	4
Caelo	Kaliumsorbat	12059908	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059914	3
Caelo	Kaliumsorbat	1205999	1
Caelo	Kaliumsorbat	1221107	1
Caelo	Kaliumsorbat	1221101	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211102	5
Caelo	Kaliumsorbat	12211108	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211121	4
Caelo	Kaliumsorbat	12211123	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065211	1
canea, gehe	Kaliumsorbat	13065215	1
Caelo	Kaliumsorbat	200613K1	1
Phoenix	Kaliumsorbat	1397235	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1901211748	1
RFI Food Ingredients	Kaliumsorbat	2006383927	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	20021112-2	1
Caelo	Kaliumsorbat	2912M-01748	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	312331021	3
Caelo	Kaliumsorbat	3512M-01748	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Kaliumsorbat	61/11	1
Caelo	Kaliumsorbat	91623299	2

- 46 511 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 222 Chargen von 673 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 *Kaliumsorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumsorbat* 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	220	0	71 398
Typ B	0	55	0	73 897
Typ C	0	243	8	46 511

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 89,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,8127 % (> 95,6175 %)

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
20020	20020	0,00	34,53
20453	20453	0,00	37,03
21444	20020	8,17	35,69
21892	21892	0,00	34,02
22786	22786	0,00	33,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumtartrat-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20999-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumtartrat-Hemihydrat; Kalii tartras hemihydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* 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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumtartrat-He...	13331101	20999	40	1403536
Caelo	Kaliumtartrat-He...	13331104	21440	40	20131002
Caelo	Kaliumtartrat-He...	15167701	21812	40	20150608
Caelo	Kaliumtartrat-He...	160289	22462	40	20160405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	11225007	20623	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331104	21440 [†]	20
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167701	21812 [†]	20
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	160289	22462 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13111415	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	12322105	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331109	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	27061304	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumtartrat-Hemihydrat* 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	71 458
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20999	20999	0,00	42,19
21440	20999	3,40	40,00
21812	22462	5,10	40,06
22462	22462	0,00	41,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kampfer**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20028-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kampfer; Camphora

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kampfer* 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 *Kampfer* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kampfer	82383109	20028	30	I 2009 000 293
Euro OTC	Kampfer	2906016-02	20189	40	AR-12-FG-004455-01
Euro OTC	Kampfer	1106007-02	20328	40	20110701
Euro OTC	Kampfer	1406029-01	21599	40	20140708
Fagron	Kampfer	14E19-B07-300365	22256	40	20140527
Caelo	Kampfer	15316801	22279	40	20151029

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kampfer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kampfer*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kampfer	11074503	20287	40
Euro OTC	Kampfer	1406029-01	21599 [†]	20
Fagron	Kampfer	14E19-B07-300365	22256 [†]	20
Caelo	Kampfer	15316801	22279 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 220 Spektren von 117 *Apo-Ident*-Kunden aus 107 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kampfer*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Kampfer	113Q-01221	1
Caelo	Kampfer	3091203	1
Caelo	Kampfer	4101303	1
Caelo	Kampfer	4031503	1
Sanacorp	Kampfer	444A130115	1
Caelo	Kampfer	312M-01219	1
Klenk	Kampfer	444A140526	3
Caelo	Kampfer	1087	1
Caesar/Noweda	Kampfer	1032	1
xxx	Kampfer	709E-01221	1
Post-Apotheke 22.01.2013	Kampfer	11032012	1
Euro OTC	Kampfer	1101029-02/Ch241011	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. .	Kampfer	11032035	4
sanacorp	Kampfer	11074501	1
Caelo	Kampfer	11286905	5
Caelo	Kampfer	11286909	2
Caelo	Kampfer	11286910	1
Fagron	Kampfer	11H30-N15	2
Fagron	Kampfer	11K23-N04	1
Euro OTC	Kampfer	1202021	1
Euro OTC	Kampfer	1202021-01	8
Anzag 17.06.2013	Kampfer	1202021-02	3
Caelo	Kampfer	12054105	1
Caelo	Kampfer	12054107	5
Caelo	Kampfer	12054113	1
Caelo	Kampfer	12054114	2
Caelo	Kampfer	12054124	3
Caelo	Kampfer	12054141	6
Caelo	Kampfer	12054142	6
Caelo	Kampfer	12054143	1
Caelo	Kampfer	12054149	6
Caelo	Kampfer	12054151	2
Caelo	Kampfer	120564113	1
EuRho	Kampfer	1210030-01	12
Caelo	Kampfer	12061411	1
Großhandel	Kampfer	1210030-02	5
Caelo	Kampfer	12228206	1
Caelo	Kampfer	12344905	6
Caelo	Kampfer	12243701	1
Caelo	Kampfer	12228205	1
Fagron	Kampfer	12B14-N09	1
Fagron	Kampfer	12D23-N03	2
Fagron	Kampfer	12G02-N09	3
Euro OTC	Kampfer	1303013-01	6
Euro OTC	Kampfer	1303013-02	13
Euro OTC	Kampfer	1309019-02	2
Caelo	Kampfer	1309019-03	1
Caelo	Kampfer	13108106	2
Caelo	Kampfer	13108114	2
Caelo/ Noweda	Kampfer	13108116	1
Caelo	Kampfer	13108118	1
Caelo	Kampfer	13108110	1
Caelo	Kampfer	13195301	2
Caelo	Kampfer	13195314	3
Caelo	Kampfer	13195316	5
Caelo	Kampfer	13195318	1
Caelo	Kampfer	13195322	3
Caelo	Kampfer	13195328	1
Caelo	Kampfer	13205502	1
Caelo	Kampfer	13205501	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kampfer	13205522	4
Caelo	Kampfer	13205512	1
Fagron	Kampfer	13H23-B40-291888	1
Fagron	Kampfer	13h23-b40-294116	1
Fagron	Kampfer	13K28-B04	3
Fagron	Kampfer	13K28-B04-294937	1
Euro OTC	Kampfer	1412023-01	1
Euro OTC	Kampfer	1406029-02	1
Caelo	Kampfer	14202801	3
Caelo	Kampfer	14202807	1
Caelo	Kampfer	14224303	2
Caelo	Kampfer	14310703	1
Caelo	Kampfer	14310705	5
Caelo	Kampfer	1480	2
Fagron	Kampfer	14G23-B04-299202	1
Caelo	Kampfer	15062702	2
Caelo	Kampfer	15086801	1
Caelo	Kampfer	15120901	1
Caelo	Kampfer	15316806	2
Caelo	Kampfer	15097803	1
Fagron	Kampfer	15097801	1
Caelo	Kampfer	15316807	1
Caelo	Kampfer	15316812	1
Caelo	Kampfer	15316815	2
Galke	Kampfer	23624	1
EuRho	Kampfer	2111E-01219	1
Fagron	Kampfer	690442	1
Caelo	Kampfer	25041401	1
Caelo	Kampfer	2811Q-01221	1
AHD, 30.10.2013	Kampfer	747564	1
Caelo	Kampfer	2344905	1
Euro OTC	Kampfer	1101029-02	1
Fagron	Kampfer	825653	1
Gehe	Kampfer	10L08-N06	1
Euro OTC	Kampfer	1106007-02	1
GEHE	Kampfer	12K17-N09	1
Caelo	Kampfer	13195304	1
Caelo	Kampfer	13195311	2
Fagron	Kampfer	13K28B04294933	1
Caelo	Kampfer	444A100826	1
Caelo	Kampfer	4444A150721	1
Klenk	Kampfer	444A150721	1
Caelo	Kampfer	11032025	1
Caelo	Kampfer	11074509	1
Caelo	Kampfer	11032023	1
Caelo	Kampfer	13205511	1

- 46 542 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 182 Chargen von 673 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 *Kampfer* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kampfer* 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	71 388
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	216	4	46 542

Die Substanz/Substanzgruppe *Kampfer* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,1818 % (> 96,8182 %)

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
20028	20028	0,00	48,50
20189	20189	0,00	50,57
20328	20189	10,56	49,51
21599	20028	6,72	49,37
22256	20189	3,31	49,66
22279	20189	9,48	48,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketaminhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20278-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ketaminhydrochlorid; Ketamini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* 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 *Ketaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ketaminhydrochlo...	11A27-N13	20278	40	20110204
Fagron	Ketaminhydrochlo...	13H19-N01	21044	40	8931
Fagron	Ketaminhydrochlo...	14I03-B02-303165	21779	40	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlo...	14I03-B02-311706	22533	40	20140926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	21779 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Ketaminhydrochlorid	292414P	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE 27.05.2014	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-303165	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-311706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	12F01-N11	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Ketaminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketaminhydrochlorid* 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	71 458
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	4	1	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20278	21044	35,08	56,49
21044	21044	0,00	57,37
21779	21044	4,56	57,53
22533	21044	17,74	58,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketoconazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20688-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ketoconazol; Ketoconazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* 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 *Ketoconazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ketoconazol	12171007	20688	40	1401554
Fagron	Ketoconazol	12A16-N06	20699	40	20120123
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514	40	20130613
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515	40	20130613

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketoconazol	10J18-N07	20275	40
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514 [†]	20
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 41 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ketoconazol	12300407	4
Caelo	Ketoconazol	12300415	1
Caelo	Ketoconazol	13399404	5
Caelo	Ketoconazol	13179610	3
Fagron	Ketoconazol	13179612	2
Caelo	Ketoconazol	13399408	3
Caelo	Ketoconazol	14350408	1
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-293736	1
Fagron	Ketoconazol	13J23-N04	1
Fagron	Ketoconazol	13H09-N07	1
ANZAG 23.07.14	Ketoconazol	13h09-n07	1
Caelo	Ketoconazol	11070001	1
Gehe	Ketoconazol	11070019	1
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-312063	1
Caelo	Ketoconazol	11070022	2
anzag, 14.11.2012	Ketoconazol	12171008	2
Caelo	Ketoconazol	12171007	1
Phönix	Ketoconazol	12171018	1
Caelo	Ketoconazol	12300406	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Caelo	Ketoconazol	13179601	1
Phönix	Ketoconazol	13179602	3
Caelo	Ketoconazol	13179606	2

- 46 721 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 264 Chargen von 673 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 *Ketoconazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketoconazol* 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	71 458
Typ B	0	70	10	73 872
Typ C	0	41	0	46 721

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,5000 % (> 83,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 85,3659 %)

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
20688	20688	0,00	86,44
20699	20688	8,09	83,93
21514	20688	4,77	85,20
21515	20688	4,86	83,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketoprofen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21813-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ketoprofen; Ketoprofenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketoprofen* 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 *Ketoprofen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Ketoprofen	F1300183	21813	40	AR-15-FG-009572-01
Inresa	Ketoprofen	F1300182	22310	40	20150617

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Inresa	Ketoprofen	F1300183	21813 [†]	20
Inresa	Ketoprofen	F1300182	22310 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Ketoprofen*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketoprofen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketoprofen* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketoprofen* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21813	21813	0,00	46,26
22310	21813	2,80	45,88

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kolophonium**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20627-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kolophonium; Colophonium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* 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 *Kolophonium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kolophonium	10147506	20627	40	1402095
Caelo	Kolophonium	12301410	21782	40	AR-15-FG-016314-01
Caelo	Kolophonium	15186804	21971	40	AR-16-FG-005931-01
Caelo	Kolophonium	161332	22588	40	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 48 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kolophonium	12301410	21782 [†]	20
Caelo	Kolophonium	15186804	21971 [†]	20
Fagron	Kolophonium	15186807	entfällt	8

- 73 904 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Kolophonium*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Kolophonium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kolophonium* 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	71 458
Typ B	0	40	8	73 904
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	83,3333 % (> 77,0833 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20627	20627	0,00	38,56
21782	21782	0,00	59,92
21971	21971	0,00	29,89
22588	22588	0,00	57,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lactose-Monohydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20029-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lactose-Monohydrat; Lactosum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* 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 *Lactose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	83278189	20029	30	I 2009 000 290
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	20685	40	20120606
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21525	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21526	40	20140207

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21529	40	20140207
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935	40	20151013*
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460	40	20160321*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21527	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21528	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935 [†]	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460 [†]	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	22584	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025	22701	40

- 73 752 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 509 Spektren von 122 *Apo-Ident*-Kunden aus 213 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	3031501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3091405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3121406	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40815HMS01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7031402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7111402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12041401	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	60814HSA01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8071501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	9051401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12399107	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-01	8
Phönix/Euro	Lactose-Monohydrat	1301028-02	16
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	9
Phoenix 19.03.2014	Lactose-Monohydrat	13104909	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299103	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104911	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299106	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299102	15
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299107	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299101	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299108	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299112	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291115	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-287414	1
AHD	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291114	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291116	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13J23-B03-291114	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-01	15
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-02	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	1402504	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	14025601	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025603	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025604	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025608	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025611	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	14025616	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025619	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025620	6
Phoenix	Lactose-Monohydrat	1404PLV-1928	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140302	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140304	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140305	6
Gehe	Lactose-Monohydrat	14140306	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140308	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140309	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140312	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333501	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333509	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	143335114	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333518	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333521	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333520	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433510	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1501017-01	9
Rondell Apotheke	Lactose-Monohydrat	1509030-01	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	15011701	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236201	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236208	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236206	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236214	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1526201	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303437	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027704	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	26071401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	200415HJK02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23101404	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23051501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23061504	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	291464	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294897/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294184/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30031503	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295011/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293918/0	1
Gatt-Koller	Lactose-Monohydrat	5580/12120813	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1071302	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	30912HML01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6091301	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40113HJK01	1
Alliance Healthcare	Lactose-Monohydrat	10195101	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8021401	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	70113HML01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	10195107	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	11014714	1
Europharm/Otto	Lactose-Monohydrat	1106022-01	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1106022-02	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	110602202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11079002	2
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	110913HJK01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-01	7
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-02	11
Gehe	Lactose-Monohydrat	11120220-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219208	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219216	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	11C29-N06	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11L22-N03	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12/23-B02-287554	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021502	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021507	3
GEHE	Lactose-Monohydrat	12021508	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021518	10
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120614	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120808	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	121119	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139901	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139914	7
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	12139915	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139920	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336801	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336803	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336804	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336814	1
Noweda/ Caesar&Loretz	Lactose-Monohydrat	12336815	14
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336821	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336816	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336820	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C09-N04	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12G27-N02	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C26-N05	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B02-287554	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130115	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C005	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C005-278129	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C007-278131	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C008-278130	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001-280388	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C002-280398	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003-280390	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13081302	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130729	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13088R	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130911	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13096R	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130925	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104902	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104908	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104910	2
schubert / Phoenix	Lactose-Monohydrat	1334PLV-1775	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283334	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140-1003-01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283332	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	20021411	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	160913PJK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	24011405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	25011303	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	272680/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	274926	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275194/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275225/0	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	282567/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282648	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282696/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	283992	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	285087/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	284321/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286697/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288015/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288927	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	289238	1
Spangropharm	Lactose-Monohydrat	91444379	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2901312210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30101201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	31081301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	4313Q2210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3788916	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L1237A4172	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6859858	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140206	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140310	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140612	3
Caeo/Noweda	Lactose-Monohydrat	1523204	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236204	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236221	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219217	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11H04-N04	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	120403	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139908	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139912	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131112	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131127	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131218	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140113	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07-296182	2
Nachprüfung	Lactose-Monohydrat	3712Q-02210	1
Peter Kölln	Lactose-Monohydrat	229719241-0640	1
Bahnhofsapotheke	Lactose-Monohydrat	140401	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140630	1
Fragon	Lactose-Monohydrat	10706040	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131023	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3422310182	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3453311172	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104912	1

- 46 253 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 081 Chargen von 673 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 *Lactose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lactose-Monohydrat* 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	71 348
Typ B	0	200	0	73 752
Typ C	0	507	2	46 253

Die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,6071 % (> 99,0177 %)

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
20029	20029	0,00	61,22
20685	21935	4,22	62,98
21525	21935	3,68	55,08
21526	21935	3,92	53,99
21529	21935	3,59	55,67
21935	21935	0,00	58,69
22460	22460	0,00	56,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Äpfelsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22357-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Äpfelsäure; Acidum-(L)-malicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Äpfelsäure* 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 *L-Äpfelsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22357	40	9346
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22730	40	20151106

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22357 [†]	20
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22612	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 L-Äpfelsäure.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 L-Äpfelsäure mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Äpfelsäure 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22357	22357	0,00	69,89
22730	22357	3,98	70,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Levocarnitin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20357-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Levocarnitin; Levocarnitivum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* 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 *Levocarnitin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Levocarnitin	1106012-02	20357	40	AR-12-FG-009574-01
Euro OTC	Levocarnitin	1210029-01	20809	40	20121130
Fagron	Levocarnitin	12H10-N07	20818	40	20120830
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-02	21648	40	20130429
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21790	40	AR-15-FG-016322-01
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21968	40	AR-16-FG-005969-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 105 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Levocarnitin	11E18-N06	20285	45
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-02	21648 [†]	20
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21790 [†]	20
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21968 [†]	20

- 73 847 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 10 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Levocarnitin	13G19-N12	3
Fagron	Levocarnitin	9041504	1
Fagron	Levocarnitin	130526	1
Fagron	Levocarnitin	150104	1
Euro OTC	Levocarnitin	7120	1
Euro OTC	Levocarnitin	1303027	1
Euro OTC	Levocarnitin	1106012-020	1
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-01	1

- 46 752 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Levocarnitin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levocarnitin* 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	71 378
Typ B	0	60	45	73 847
Typ C	0	10	0	46 752

Die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	57,1429 % (> 54,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20357	20357	0,00	44,80
20809	20357	11,70	34,06
20818	20357	10,05	38,51
21648	21790	20,39	37,47
21790	21790	0,00	42,57
21968	21968	0,00	44,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Levothyroxin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21708-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Levothyroxin-Natrium; Levothyroxinum natrii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* 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 *Levothyroxin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-298322	21708	20	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-306102	21820	40	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-298322	21708SI	32	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-306102	21820SI	38	20140915

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 488 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 77 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-298322	21708 [†]	10
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-306102	21820 [†]	20
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-324827	entfällt	17
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-298322	21708SI [†]	15
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-306102	21820SI [†]	15

- 73 875 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Levothyroxin-Natrium*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Levothyroxin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levothyroxin-Natrium* 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	124	6	71 488
Typ B	0	72	5	73 875
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* 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 % (> 99,9886 %)	95,3846 % (> 93,0769 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	93,5065 % (> 89,6104 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21708	21708	0,00	77,81
21820	21708	19,74	88,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutathion**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20366-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutathion; L-Glutathionum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutathion* 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 *L-Glutathion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	L-Glutathion	WE-11020045	20366	40	AR-12-FG-007114-01
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-02	21788	40	AR-15-FG-008218-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-02	21788 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Glutathion	14H21-B02	1
Dr. Behr GmbH	L-Glutathion	WE14110006	1
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-01	1
Fagron	L-Glutathion	11E02-N08	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
dr.behr	L-Glutathion	PF12E80201	2
dr.behr	L-Glutathion	WE11020045	1
Dr. Behr GmbH	L-Glutathion	WE14010014	1
dr.behr	L-Glutathion	WE-12070001	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *L-Glutathion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Glutathion* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Glutathion* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20366	20366	0,00	51,68
21788	21788	0,00	47,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lidocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20942-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lidocain; Lidocainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* 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 *Lidocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lidocain	13H05-N05	20942	40	1401378
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640	40	20131118
Caelo	Lidocain	13352411	21673	40	20131115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Lidocain	zu erfassen	20148	40
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640 [†]	20
Caelo	Lidocain	13352411	21673 [†]	20
Euro OTC	Lidocain	1603027	22526	40
Caelo	Lidocain	162895	22768	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 167 Spektren von 81 *Apo-Ident*-Kunden aus 75 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	214U-03584	1
Caelo	Lidocain	5111201	1
Fagron	Lidocain	6J23-No2	1
Phönix 29.03.2012	Lidocain	9205906	1
Caelo	Lidocain	9205919	1
Fagron	Lidocain	11D28-N12	1
Fagron	Lidocain	11K17-N03	3
Caelo	Lidocain	9205922	1
Fagron	Lidocain	11C09-N07	2
Fagron	Lidocain	12/21-N06	1
Phönix, 12.11.2012	Lidocain	12163801	6
Caelo	Lidocain	12163803	3
Caelo	Lidocain	12163802	1
Caelo	Lidocain	12163804	3
Caelo	Lidocain	12163811	3
Caelo	Lidocain	12163813	4
Caelo	Lidocain	122294405	1
Caelo	Lidocain	12294405	4
Caelo	Lidocain	12294408	1
Caelo	Lidocain	12294411	2
Caelo	Lidocain	12294412	8
Phönix 13.05.2013	Lidocain	12B27-N04	1
Phönix Gotha	Lidocain	12C08-N11	2
Fagron	Lidocain	12c8-n11	1
Fagron	Lidocain	12E30-N10	11
Fagron	Lidocain	12h16n05	1
Fagron	Lidocain	12h16-N05	1
Fagron	Lidocain	12H16-N05	7
Fagron	Lidocain	12H16-n05	1
Sanacorp	Lidocain	12I21-N06	4
Fagron	Lidocain	12I12-N06	1
Anzag 07.03.2013	Lidocain	12K13-N01	3
Euro OTC	Lidocain	1310023-02	1
Caelo	Lidocain	13352405	1
Caelo	Lidocain	13352408	7
Caelo	Lidocain	13352411	4
Caelo	Lidocain	13352414	1
Phönix	Lidocain	13B27-N04	7
Fagron	Lidocain	13H05-N05	11
Fagron	Lidocain	13B27N04	1
Fagron	Lidocain	13H05-N050115/280	1
Fagron	Lidocain	13H05-N050171/245	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02	6
Fagron	Lidocain	13j30-B02-287639	1
Fagron	Lidocain	13J30-b02-287639	1
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287641	3
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292219	1
Fagron	Lidocain	13j30B02292219	1
GEHE 02.12.2014	Lidocain	13J30-B02-292220	3
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292221	2
Caelo	Lidocain	14299301	2
Caelo	Lidocain	14299305	1
Fagron	Lidocain	14E13-B05	1
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295549	1
Gehe Kassel	Lidocain	14E13-B05-295550	2
Fargron	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Caelo	Lidocain	15212001	2
Caelo	Lidocain	15212002	2
Rondell Apotheke	Lidocain	15332304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Moehs BCN S.L. / Noweda	Lidocain	15332305	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304283	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304282	1
Phönix Gotha	Lidocain	15A15-B01-304284	3
Fagron	Lidocain	15A15B01304284	1
Fagron	Lidocain	15D23B08311708	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-312058	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07	1
Caelo	Lidocain	2811M-03584	1
Fagron	Lidocain	312/1	1
Noweda	Lidocain	5308e-07003	1
Gehe 09.07.2013	Lidocain	8565948	1
Caelo	Lidocain	13352413	1

- 46 595 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 215 Chargen von 673 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 *Lidocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocain* 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	71 498
Typ B	0	150	10	73 792
Typ C	0	158	9	46 595

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	93,7500 % (> 91,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,6108 % (> 92,8144 %)

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
20942	20942	0,00	45,60
21640	20942	25,12	45,67
21673	20942	25,65	45,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lidocainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20093-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lidocainhydrochlorid; Lidocaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid* 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 *Lidocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lidocainhydrochl...	12135511	20882	40	AR-15-FG-008867-01
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1403025-02	21613	40	20140516
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1411010	21770	40	0000009260

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	21613 [†]	20
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010	21770 [†]	20
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1606024	22702	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid	162222	22771	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid	152995	22772	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 377 Spektren von 153 *Apo-Ident*-Kunden aus 121 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-01	30
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1108017-01	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	36
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	15
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12021503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118803	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118807	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118808	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118811	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118812	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343002	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343003	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343004	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343007	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343008	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343011	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343012	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343014	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343015	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343016	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343019	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13F07-N06	7
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13L18-B11-286901	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1401010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-01	13
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	140302501	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	11
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	140302502	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-01	12
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	141101001	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-02	6
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	141101-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	14254001	3
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid	141101010-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03-292214	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14E13-B06-294975	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14e13-b06-294975	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05-303131	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1505023-01	11
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1505023-03	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1521304	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid	15215201	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215301	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215303	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215304	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215308	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215310	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215311	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	15I17-B01-315828	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299503	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	160113	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	24071401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	18041501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16101407	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	29081503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	26041401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	5113E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	2051301	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	8F26-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid	4111302	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	9E08-N03	1
Alliance Health 08.03.2...	Lidocainhydrochlorid	1010024-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320704	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320707	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320719	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320717	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	11/19-N06	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1108017-02	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11091203	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	113002905	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302902	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302906	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302905	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	11H18-N01	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	11L09-N09	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12020302	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202034-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035/02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	120203501	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	120203502	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-1	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135503	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135504	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135508	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135509	3
Großhandel	Lidocainhydrochlorid	12135511	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176101	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176102	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176103	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176109	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12C05-N02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12E14-N04	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12H09-N08	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118802	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118806	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13F07N06	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14e13-b06-294973	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J07-B04-299434	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	20131010-4	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2213U01775	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05-303133	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	25091202	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	23011403	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2911029-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	5211E-01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2810029-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	72702128	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	9B3M1L2Fo118	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	LID-20-11-001	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13L18-B11-286903	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	14110101	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1103034-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	141101002	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	P155/14	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	26071303	1

- 46 385 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 170 Chargen von 673 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 *Lidocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocainhydrochlorid* 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	71 498
Typ B	0	160	0	73 792
Typ C	0	368	9	46 385

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,6127 % (> 96,8170 %)

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
20882	20882	0,00	47,04
21613	20882	7,44	45,57
21770	21770	0,00	49,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Isoleucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21045-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin; L-Isoleucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin* 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 *L-Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Isoleucin	13E02_B01-286930	21045	40	1403154
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01	21332	40	20130621
Euro OTC	L-Isoleucin	1604057	22566	40	20160601*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Isoleucin	11F30-N06	20417	40
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21535	60
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21581	60

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Isoleucin	12H30-N03	1
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-286930	1
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-291112	1
Fagron	L-Isoleucin	15A14-B09	1
Fagron	L-Isoleucin	11C31-N07	1
Fagron	L-Isoleucin	12080167	1
Fagron	L-Isoleucin	121101	1
Fagron	L-Isoleucin	13A22-N03	1
Fagron	L-Isoleucin	8166210302	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *L-Isoleucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Isoleucin* 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	71 498
Typ B	0	125	35	73 792
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	78,1250 % (> 76,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
21045	21045	0,00	19,78
21332	21045	4,65	19,54
22566	22566	0,00	19,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lithiumorotat-Monohydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21055-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* 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 *Lithiumorotat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	13J04-N01	21055	40	1405616
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	13I09-B04-290311	21688	40	20130927
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	15F25-B01-315219	22502	40	20150716

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	10F25-N01	20437	40
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13I09-B04-290311	21688 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pfannenschmidt	Lithiumorotat-Monohydrat	ORL00212	5
Microsin	Lithiumorotat-Monohydrat	ORL00315	1
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13J04-N01	1

- 46 755 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Lithiumorotat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lithiumorotat-Monohydrat* 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	71 498
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	7	0	46 755

Die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
21055	21055	0,00	79,23
21688	21055	4,36	79,16
22502	21055	15,70	80,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20970-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin; Leucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin* 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 *L-Leucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Leucin	13J09-N03	20970	40	1402431
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612	40	20130320
Euro OTC	L-Leucin	1601032	22380	40	20160308*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Leucin	9D27-N04	20443	40
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Leucin	L1208003-01	1
Euro OTC	L-Leucin	1312032-01	2
Fargon	L-Leucin	8160410903	1
Fargon	L-Leucin	13J09-N03	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *L-Leucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Leucin* 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	71 498
Typ B	0	42	18	73 892
Typ C	0	4	1	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	70,0000 % (> 65,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20970	20970	0,00	20,38
21612	20970	9,21	20,74
22380	22380	0,00	20,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21661-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin; Phenylalaninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* 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 *L-Phenylalanin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	L-Phenylalanin	14088304	21661	40	1501656
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	21681	40	20130111

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	L-Phenylalanin	14088304	21661 [†]	20
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	21681 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *L-Phenylalanin*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Phenylalanin* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21661	21661	0,00	39,44
21681	21661	21,66	49,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Prolin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21034-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin; Prolinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* 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 *L-Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21034	40	1403153
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21075	60	20121113
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	22270	40	20150602
Euro OTC	L-Prolin	1606010	22677	40	20160714*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 438 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Behr	L-Prolin	P-07014859	20368	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-01	21103	40
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	22270 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	1312029-01	1
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-03	2
Euro OTC	L-Prolin	L1210045-01	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *L-Prolin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Prolin* 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	180	0	71 438
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
21034	21034	0,00	42,78
21075	21034	1,85	42,45
22270	21034	8,12	41,83
22677	22677	0,00	42,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Serin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 22289-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Serin; Serinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Serin* 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 *L-Serin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Serin	1512012	22289	40	20160112*
Euro OTC	L-Serin	1606020-01	22668	40	20160714

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Serin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Serin.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Serin	1512012	22289 [†]	20
Euro OTC	L-Serin	1606020	22678	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 L-Serin.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *L-Serin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Serin* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Serin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22289	22289	0,00	70,12
22668	22289	5,66	68,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20734-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin; Threoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin* 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 *L-Threonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Threonin	12H02-N03	20734	40	1402580
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	21033	40	1403152
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	22319	40	20121108
Euro OTC	L-Threonin	1601031	22378	40	20160225*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Pharmorgana	L-Threonin	1000110839	20410	40
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	22319 [†]	20
Euro OTC	L-Threonin	1606019	22679	40
Euro OTC	L-Threonin	1609014	22792	40

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Threonin	1210027-02	2
Pharmorgana	L-Threonin	100110839	1
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	2
Fargon	L-Threonin	2114720407	1
Euro OTC	L-Threonin	1111015-01	1

- 46 755 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *L-Threonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Threonin* 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	71 458
Typ B	0	140	0	73 812
Typ C	0	7	0	46 755

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20734	20734	0,00	79,50
21033	21033	0,00	69,60
22319	20734	4,44	72,00
22378	22378	0,00	80,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lysinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20385-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lysinhydrochlorid; Lysini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* 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 *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1103041-01	20385	40	AR-12-FG-007558-01
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	21963	40	20150220
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	21983	40	AR-16-FG-005856-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Behr	Lysinhydrochlorid	P-07014932	20402	40
Fagron	Lysinhydrochlorid	12B14-N08	20735	40
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	21963 [†]	20
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	21983 [†]	20
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1603011	22527	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1209002-1	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1205030-01	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1304015-01	6
Fagron	Lysinhydrochlorid	2167210405	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Lysinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lysinhydrochlorid* 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	71 498
Typ B	0	80	80	73 792
Typ C	0	8	1	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	50,0000 % (> 48,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20385	20385	0,00	40,66
21963	21983	4,25	38,33
21983	21983	0,00	38,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 1500**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20112-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* 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 1500* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 1500	10037704	20112	60	20100216
Caelo	Macrogol 1500	12324607	20977	40	1403323
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948	40	20150810*
Euro OTC	Macrogol 1500	1604005	22544	40	20160512*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 438 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 30 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 1500	10037704	20112 [†]	10
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948 [†]	20

- 73 922 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Macrogol 1500	1304023-01	7
Caelo	Macrogol 1500	13140902	2
Euro OTC	Macrogol 1500	1406004-01	2
Gehe	Macrogol 1500	14072409	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1503026-01	3
Phönix	Macrogol 1500	14072402	1
Caelo	Macrogol 1500	14072412	1
Caelo	Macrogol 1500	10105901	1
Caelo	Macrogol 1500	11056504	1
Caelo	Macrogol 1500	10105905	1
Caelo	Macrogol 1500	11071309	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1206005-01	7
Anzag 21.06.2013	Macrogol 1500	12324610	1
Caelo	Macrogol 1500	12109409	2
Caelo	Macrogol 1500	13140901	1
Caelo	Macrogol 1500	13140906	2
ACM / Herba	Macrogol 1500	KN-0826/10	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1103017-02	4

- 46 723 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 270 Chargen von 673 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 1500* 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 1500* 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	180	0	71 438
Typ B	0	30	0	73 922
Typ C	0	35	4	46 723

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	89,7436 % (> 82,0513 %)

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
20112	21948	11,50	38,56
20977	20977	0,00	28,59
21948	21948	0,00	45,60
22544	22544	0,00	41,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 4000**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20690-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* 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 4000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 4000	12074116	20690	40	1401164
Caelo	Macrogol 4000	12318019	20975	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	21065	40	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	21357	40	20131107

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841	40	0000010550
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886	40	AR-16-FG-004020-01
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903	40	20150914*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605025	22570	40	20160603*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 298 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 235 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	10059103	20114	55
Caelo	Macrogol 4000	11172433	20692	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841 [†]	20
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886 [†]	20
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903 [†]	20
Euro OTC	Macrogol 4000	1605012	22567	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1609018	22791	40

- 73 717 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 226 Spektren von 77 *Apo-Ident*-Kunden aus 124 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	1180513	1
Caelo	Macrogol 4000	1234	1
Henry Lamotte	Macrogol 4000	1213test	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1305020-02	3
Euro OTC	Macrogol 4000	130502002	1
Caelo	Macrogol 4000	13081501	1
Caelo	Macrogol 4000	13136011	3
Caelo	Macrogol 4000	13356601	3
Caelo	Macrogol 4000	13335107	1
Caelo	Macrogol 4000	13335102	1
Caelo	Macrogol 4000	13136016	3
Caelo	Macrogol 4000	13335120	1
GEHE 06.05.2014	Macrogol 4000	13356608	2
Caelo	Macrogol 4000	13356609	3
Caelo	Macrogol 4000	13356611	2
ANZAG 15.05.2014	Macrogol 4000	13356616	1
Caelo	Macrogol 4000	13356617	7
Caelo	Macrogol 4000	13356621	1
Fagron	Macrogol 4000	13I17-N03	1
Caelo	Macrogol 4000	14061705	7
Caelo	Macrogol 4000	1401708	1
Caelo	Macrogol 4000	14061707	6
Caelo	Macrogol 4000	14061708	11
Fagron	Macrogol 4000	14061710	1
Caelo	Macrogol 4000	14061713	1
Caelo	Macrogol 4000	14061712	1
Euro OTC	Macrogol 4000	140701001	1
Caelo	Macrogol 4000	14180503	1
Caelo	Macrogol 4000	14180508	2
Caelo	Macrogol 4000	14180511	3
Caelo	Macrogol 4000	14180512	1
Caelo	Macrogol 4000	14180513	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	14180520	1
Caelo	Macrogol 4000	14180525	4
Caelo	Macrogol 4000	14180522	1
Caelo	Macrogol 4000	14196013	1
Caelo	Macrogol 4000	1418521	1
Caelo	Macrogol 4000	14352606	2
Fagron	Macrogol 4000	14352612	3
Caelo	Macrogol 4000	14352607	2
Caelo	Macrogol 4000	14352613	1
Caelo	Macrogol 4000	14352618	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289602	3
Fagron	Macrogol 4000	14A03B01	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289603	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06-293453	1
Fagron	Macrogol 4000	14G15-B07-295632	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-b07-300522	1
Fagron	Macrogol 4000	14L12-B06-301991	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004-01	1
Caelo	Macrogol 4000	15159505	2
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-02	1
Caelo	Macrogol 4000	15159504	1
Caelo	Macrogol 4000	15159506	1
Caelo	Macrogol 4000	15159514	2
Euro OTC	Macrogol 4000	15159515	3
Caelo	Macrogol 4000	15225003	2
Caelo	Macrogol 4000	15159516	2
Caelo	Macrogol 4000	15225001	1
Caelo	Macrogol 4000	15335001	1
Jenne	Macrogol 4000	15335003	6
Caelo	Macrogol 4000	15225013	1
Caelo	Macrogol 4000	1535004	1
Caelo	Macrogol 4000	15406301	1
Caelo	Macrogol 4000	15406303	1
Caelo	Macrogol 4000	15376503	1
Caelo	Macrogol 4000	23061505	1
Caelo	Macrogol 4000	15406306	1
Rondell Apotheke	Macrogol 4000	16023905	1
Caelo	Macrogol 4000	16023903	1
Caelo	Macrogol 4000	1010023-02	2
Caelo	Macrogol 4000	1172404	1
Caelo	Macrogol 4000	11172303	1
Caelo	Macrogol 4000	11I05-N11	1
Phoenix 14.05.2012	Macrogol 4000	11H01-N04	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1202040-02	3
EuRho	Macrogol 4000	1206009-01	1
Caelo	Macrogol 4000	12074109	4
Caelo	Macrogol 4000	12074102	1
Caelo	Macrogol 4000	12074114	2
Caelo	Macrogol 4000	12074116	2
Caelo	Macrogol 4000	12149113	2
Caelo	Macrogol 4000	12149115	1
Caelo	Macrogol 4000	12318019	2
Gehe	Macrogol 4000	1219-N13	1
Caelo	Macrogol 4000	12318027	1
Noweda	Macrogol 4000	12361502	4
Caelo	Macrogol 4000	12361506	6
Caelo	Macrogol 4000	12361512	4
Caelo	Macrogol 4000	12361513	3
Caelo	Macrogol 4000	12361518	4
Fagron	Macrogol 4000	12A12-N07	1
Fagron	Macrogol 4000	12C29-N15	1
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	12I20-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	12I20-n03	1
DIV GH	Macrogol 4000	13/12	1
Fagron	Macrogol 4000	12L10-N06	2
Caelo	Macrogol 4000	13136001	4
Noweda	Macrogol 4000	13136003	3
Caelo	Macrogol 4000	13136009	3
Caelo	Macrogol 4000	13136010	1
Caelo	Macrogol 4000	1316003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	13356602	4
Fagron	Macrogol 4000	13B20-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	13B20N01	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12-N09	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N08	2
Fagron	Macrogol 4000	13F12N09	1
Hedinger	Macrogol 4000	13G19-N08	1
Caelo	Macrogol 4000	IntCh217002	1
Caelo	Macrogol 4000	11172308	1
Caelo	Macrogol 4000	11172319	1
Caelo	Macrogol 4000	3940608	1
Caelo	Macrogol 4000	14196007	1
Phoenix	Macrogol 4000	12258901	1
Caelo	Macrogol 4000	12318011	1
Caelo	Macrogol 4000	13335106	1

- 46 536 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 167 Chargen von 673 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 4000* 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 4000* 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	320	0	71 298
Typ B	0	235	0	73 717
Typ C	0	220	6	46 536

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,4468 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,3451 % (> 96,0177 %)

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
20690	20690	0,00	9,24
20975	20975	0,00	33,55
21065	20690	6,40	11,85
21357	21886	6,72	12,31
21841	21841	0,00	29,52
21886	21886	0,00	15,44
21903	21903	0,00	15,40
22570	22570	0,00	18,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 6000 Pulver, fein**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20485-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 6000 Pulver, fein; Macrogolum 6000 plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 6000 Pulver, fein* 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 6000 Pulver, fein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	12A19-N02	20485	40	AR-13-FG-008919-01
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14C11-B01-296014	21732	40	20140324
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14J17-B01-309247	22342	40	20141027
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14J17-B01-309247	22394	40	AR-16-FG-011486-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 6000 Pulver, fein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 6000 Pulver, fein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14C11-B01-296014	21732 [†]	20
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01-309247	22342 [†]	20
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01-309247	22394 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Macrogol 6000 Pulver, fein*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	12J22-N02	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	11G14-N03	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 6000 Pulver, fein* 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 6000 Pulver, fein* 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	71 458
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 6000 Pulver, fein* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20485	20485	0,00	14,43
21732	22394	1,86	10,91
22342	22394	0,72	11,10
22394	22394	0,00	11,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesium(hydrogen)citrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20016-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesium(hydrogen)citrat; Magnesii hydrogenocitras hydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat* 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 *Magnesium(hydrogen)citrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesium(hydrog...	90396239	20016	60	I 2009 000 309
Caelo	Magnesium(hydrog...	11372907	20595	40	20120105
Euro OTC	Magnesium(hydrog...	1110026-02	20599	40	1402474
Caelo	Magnesium(hydrog...	13389102	21445	40	20131205

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesium(hydrog...	1507010	21873	40	0000010589
Euro OTC	Magnesium(hydrog...	1510033	22233	40	20151117*
Euro OTC	Magnesium(hydrog...	1601005	22296	40	20160119*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 318 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 215 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	90396239	20016 [†]	15
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1048115	20615	40
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389102	21445 [†]	20
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1507010	21873 [†]	20
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1510033	22233 [†]	20
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1601005	22296 [†]	20
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1604002	22509	40
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1608004	22796	40

- 73 737 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 327 Spektren von 92 *Apo-Ident*-Kunden aus 133 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265516	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	15296709	3
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1604002-01	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175807	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175810	3
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	10D28-N22	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1110026-01	3
GEHE	Magnesium(hydrogen)citrat	1110026-02	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11193115	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	1137199	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11372901	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	1137291	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11372902	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	11H05-N07	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12091303	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175802	8
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238002	7
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238012	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368003	9
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368004	6
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12A30-N03	2
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12A30-N30	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12G10-N01	3
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12H28-N11	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	26101203	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	7011504	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1077866	3
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1306034-02	4
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1311003-01	16
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233907	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233910	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233913	7
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389111	4
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1407048-01	2
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1407048-02	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265503	9
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265517	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	14I12-B02-298854	2
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	14K27-B03-305254	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1507010-01	4
Gehe/EuRho	Magnesium(hydrogen)citrat	112E-01829	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1079474	1
Eu Rho	Magnesium(hydrogen)citrat	110600401	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1202034	1
Phoenix 30.07.2012	Magnesium(hydrogen)citrat	1202034-01	4
EuRho/Phönix	Magnesium(hydrogen)citrat	1202034-02	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1208006-01	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe 18.06.2013	Magnesium(hydrogen)citrat	1208006-02	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1211033-02	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175801	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175804	2
Gehe	Magnesium(hydrogen)citrat	12368014	3
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13233901	9
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	133233907	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265520	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	2368011	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1085730	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233906	10
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389106	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389108	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389110	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265505	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265511	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265513	2
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1507010-02	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	15296712	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	15296801	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	15296802	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1601005-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	17061401	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	L15402018-01	1
Heidelberger/Noweda	Magnesium(hydrogen)citrat	1070876-2	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11021401	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11044103	2
Gehe/EuRho	Magnesium(hydrogen)citrat	1208006-2	1
Kehr	Magnesium(hydrogen)citrat	12080206-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12105421	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1211033-01	6
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238001	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238004	5
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238003	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368002	5
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368005	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368011	8
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12h28-n03	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12H28-N03	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1306034-01	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13194601	5
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233904	5
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233911	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389103	8
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389107	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	27111306	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11061403	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	133389111	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389102	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13K11-B02-288161	1
Gehe Kassel	Magnesium(hydrogen)citrat	14/12-B02-298854	2
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1404023-01	4
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	140704801	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	14265504	2
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	14I12-B02	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1501026-01	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	151003301	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	15296702	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	15296701	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	2114M1829	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	Ch1404023-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	6081301	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1010003-01	1
Noweda	Magnesium(hydrogen)citrat	10163306	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	1056239	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1078434	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11193104	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	121033-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368017	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	130603402	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13194603	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233905	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13B22-N03	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13D30-N07	2
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13G02-N04	2
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	140402301	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	16061203	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	19061316	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	28131-01829	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	411052-2-P	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	Ch1211033-02	3

- 46 435 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 157 Chargen von 673 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 *Magnesium(hydrogen)citrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesium(hydrogen)citrat* 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	300	0	71 318
Typ B	0	215	0	73 737
Typ C	0	321	6	46 435

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,2093 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,1651 % (> 97,2477 %)

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
20016	20016	0,00	40,10
20595	22233	3,89	39,72
20599	20599	0,00	40,07
21445	22233	5,15	35,85
21873	21873	0,00	40,25
22233	22233	0,00	40,00
22296	22296	0,00	40,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumaspartat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21976-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumaspartat-Dihydrat; Magnesii aspartas dihydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat* 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 *Magnesiumaspartat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumasparta...	15I24-B89-313231	22343	40	AR-16-FG-008660-03
Fagron	Magnesiumasparta...	15I24-B89-313231	22353	40	20151016

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	14E26-B08-295746	21976	60
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	22343 [†]	20
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	22353 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Magnesiumaspartat-Dihydrat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Magnesiumaspartat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumaspartat-Dihydrat* 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	71 538
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22343	22343	0,00	34,55
22353	22343	1,68	34,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumcitrat, wasserfrei**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20616-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumcitrat, wasserfrei; Magnesii citras anhydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei* 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 *Magnesiumcitrat, wasserfrei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1501031	21794	40	AR-15-FG-007845-01
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1506020	21829	40	0000010379
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1507019	21860	40	0000010617
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1511018	22225	40	20151130*
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1602028	22505	40	20160314*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1040331	20616	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1501031	21794 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1506020	21829 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1507019	21860 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1511018	22225 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1607006	22673	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Magnesiumcitrat, wasserfrei*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Magnesiumcitrat, wasserfrei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumcitrat, wasserfrei* 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	71 418
Typ B	0	150	10	73 792
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	93,7500 % (> 91,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21794	21794	0,00	37,80
21829	21829	0,00	23,99

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21860	21860	0,00	17,08
22225	22225	0,00	28,71
22505	22505	0,00	47,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20812-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat; Magnesii asparticum tetrahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1204014-01	20812	40	1404588
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1306045-01	21749	40	20130708
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1605031	22682	40	20160617*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	20384	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	20441	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021	20614	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1306045-01	21749 [†]	20

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1504036-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1204014-01	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* 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	71 498
Typ B	0	100	40	73 812
Typ C	0	2	1	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	71,4286 % (> 69,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20812	20812	0,00	45,81
21749	20812	4,71	45,44
22682	22682	0,00	46,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20429-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumorotat-Dihydrat; Magnesii oroticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* 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 *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Magnesiumorotat-...	1000135398	20429	40	AR-13-FG-003523-01
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1109034-01	20531	40	20111130
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1511021	22287	40	20151228*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021	22287 [†]	20
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	162227	22638	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	161732	22644	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017	22784	40

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 21 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	12G05-N03	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-02	4
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1407005-01	2
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	OMR00213	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM02514	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM09114	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	8120	2
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000060461	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	4
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-01	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	13H06-N07	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM00113	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM00213	1

- 46 741 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Magnesiumorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumorotat-Dihydrat* 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	71 498
Typ B	0	99	41	73 812
Typ C	0	20	1	46 741

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	70,7143 % (> 68,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	95,2381 % (> 80,9524 %)

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
20429	20429	0,00	83,95
20531	20429	38,54	93,66
22287	22287	0,00	72,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumstearat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20707-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumstearat; Magnesii stearas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* 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 *Magnesiumstearat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	20707	110	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	21084	40	1407310
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	21117	40	20130405
Caelo	Magnesiumstearat	14136929	21783	40	AR-15-FG-012028-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	14136929	21783 [†]	20
Caelo	Magnesiumstearat	162066	22763	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Magnesiumstearat	13D11-N08	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095515	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	1
Caelo	Magnesiumstearat	15155001	1
Caelo	Magnesiumstearat	12040307	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Magnesiumstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumstearat* 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	71 388
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	3	2	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20707	21084	13,78	65,93
21084	21084	0,00	59,27
21117	21084	25,36	72,68
21783	21783	0,00	41,75

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Maltodextrin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20709-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Maltodextrin; Maltodextrinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* 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 *Maltodextrin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Berco	Maltodextrin	445-11	20709	40	1403228
Inresa	Maltodextrin	R1503902	21806	40	AR-15-FG-008821-01
Inresa	Maltodextrin	R1600014	22314	40	20160202

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
softline	Maltodextrin	940PLV-643	20442	40
Inresa	Maltodextrin	R1503902	21806 [†]	20
Inresa	Maltodextrin	R1600014	22314 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Berco	Maltodextrin	10s945-3	1
HBK Gesundheit	Maltodextrin	1143	4
HBK Gesundheit	Maltodextrin	2343	1

- 46 756 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Maltodextrin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Maltodextrin* 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	71 498
Typ B	0	40	40	73 832
Typ C	0	6	0	46 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20709	20709	0,00	12,87
21806	21806	0,00	13,70
22314	21806	6,33	17,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Manganorotat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22311-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Manganorotat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* 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 *Manganorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Manganorotat-Dih...	1601003	22311	40	20160113*
Euro OTC	Manganorotat-Dih...	1605029-01	22654	40	20160624

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1601003	22311 [†]	20
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22737	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Manganorotat-Dihydrat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Manganorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manganorotat-Dihydrat* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22311	22311	0,00	73,41
22654	22311	15,82	78,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mannit**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20118-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mannit; Mannitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mannit* 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 *Mannit* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mannit	09204712	20118	30	20090814
Caelo	Mannit	10100026	20130	40	20100427
Caelo	Mannit	12305723	20980	40	1402329
Euro OTC	Mannit	1508012	21884	40	20150827*
Euro OTC	Mannit	1511025	22286	40	20151228*
Caelo	Mannit	15197305	22581	40	20150720

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannit*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 310 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannit*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannit	9204712	20118 [†]	10
Euro OTC	Mannit	1508012	21884 [†]	20
Euro OTC	Mannit	1511025	22286 [†]	20
Caelo	Mannit	160140	22458	60
Euro OTC	Mannit	1604008	22515	40
Caelo	Mannit	16014013	22580	40
Caelo	Mannit	162009	22614	40
Euro OTC	Mannit	1606031	22697	40
Caelo	Mannit	162121	22721	40

- 73 642 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 568 Spektren von 152 *Apo-Ident*-Kunden aus 167 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannit*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannit	14051209	6
Caelo	Mannit	14051231	1
Caelo	Mannit	12305709	17
Caelo	Mannit	12305710	13
Phagron	Mannit	1302C004-279405	1
Klenk	Mannit	5224A110314	1
Caelo	Mannit	16011402	1
Caelo	Mannit	9204719	2
Caelo	Mannit	10293140	1
Caelo	Mannit	10100026	2
Euro OTC	Mannit	1110009-01	13
Caelo	Mannit	11003611	1
Noweda	Mannit	11219101	4
Caelo	Mannit	11219114	3
Caelo	Mannit	11219121	1
Noweda	Mannit	11219115	2
Noweda	Mannit	11219124	4
Caelo	Mannit	11219122	2
Noweda	Mannit	11219138	1
Caelo	Mannit	11308807	2
Euro OTC	Mannit	1205016-01	23
Phönix	Mannit	120501602	2
Phönix	Mannit	12051601	1
Noweda	Mannit	12105404	5
Caelo	Mannit	12105403	3
Noweda	Mannit	12105405	3
Caelo	Mannit	12105420	6
Caelo	Mannit	12105421	12
Caelo	Mannit	12105433	11
Phönix	Mannit	12305723	5
Caelo	Mannit	12305724	3
Caelo	Mannit	12305725	14
Caelo	Mannit	12305726	1
Caelo	Mannit	12305734	2
Caelo	Mannit	12305736	4
Caelo	Mannit	12305740	2
Euro OTC	Mannit	1305043-01	13
Caelo	Mannit	1305043-02	12
Euro OTC	Mannit	1310004-02	8
Caelo	Mannit	13189201	8
Caelo	Mannit	13189206	1
Caelo	Mannit	13189203	8
Caelo	Mannit	13189215	14
Caelo	Mannit	13189227	7
Alliance Health 12.08.2...	Mannit	1404034-01	19
Caelo	Mannit	14051204	8
Caelo	Mannit	14051205	5
Caelo	Mannit	1423120	1
Euro OTC	Mannit	1409016-02	2
Phönix	Mannit	14051215	5
Euro OTC	Mannit	1409016-01	7
Caelo	Mannit	14323105	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannit	14323115	3
Caelo	Mannit	14323120	1
Caelo	Mannit	14323138	9
Caelo	Mannit	14323129	1
Euro OTC	Mannit	1502022-01	8
Fagron	Mannit	14G04-B07	2
Euro OTC	Mannit	1502022-02	6
Euro OTC	Mannit	1511025-01	9
Caelo	Mannit	15184101	1
Fagron	Mannit	15A26-B01-304717	2
Caelo	Mannit	15K25-B04	1
Caelo	Mannit	20151012-2	1
Euro OTC	Mannit	17/14	1
Caelo	Mannit	2101401	1
Caelo	Mannit	7071404	1
Caelo	Mannit	9081303	1
Caelo	Mannit	5031304	1
Caelo	Mannit	2274635	1
Caelo	Mannit	10011501	1
Euro OTC	Mannit	1006019-02	1
stumpf	Mannit	1104028-02	1
Euro OTC	Mannit	1104028-03	6
Gehe	Mannit	110009-02	1
Klenk	Mannit	110402803	1
Euro OTC	Mannit	1110009-02	5
Fagron	Mannit	11L19-N15	1
Euro OTC	Mannit	1205016	1
Noweda	Mannit	1205016-02	10
Großhandel	Mannit	12105438	4
gehe 14.08.2013	Mannit	1211034	1
Euro OTC	Mannit	1211034-01	10
Euro OTC	Mannit	121103401	2
Euro OTC	Mannit	1211034-02	21
Gehe	Mannit	12E24-N08	2
Gehe	Mannit	12J26-N15	2
Fagron	Mannit	12K28-N01	1
Fagron	Mannit	1302C004	2
Fagron	Mannit	1302C005	1
Euro OTC	Mannit	1305043	1
gehe 10.12.13	Mannit	1305043/01	1
Euro OTC	Mannit	130504301	2
Euro OTC	Mannit	131000401	1
Euro OTC	Mannit	1310004-01	19
Euro OTC	Mannit	13155710	1
Caelo	Mannit	13189207	6
Caelo	Mannit	13189208	6
Caelo	Mannit	13189226	2
Fagron	Mannit	13B01-B05-283812	1
Caelo	Mannit	13189228	1
Fagron	Mannit	13B01-B05-287705	1
Gehe	Mannit	13E24-N01	1
Fagron	Mannit	13K20-B01	1
Fagron	Mannit	13E24N01	1
Caelo	Mannit	13K20-B01-287704	1
Fagron	Mannit	13K20-B01-294194	1
Euro OTC	Mannit	14003402	1
Caelo	Mannit	1400434-01	1
Euro OTC	Mannit	140403401	1
Euro OTC	Mannit	1404034-02	11
Caelo	Mannit	14051229	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannit	14323103	2
Caelo	Mannit	14323113	1
Caelo	Mannit	14323114	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannit	14323119	1
Caelo	Mannit	14323121	4
Caelo	Mannit	14323124	2
Caelo	Mannit	14323125	1
Caelo	Mannit	14323126	2
Caelo	Mannit	14323127	1
Fagron	Mannit	14G17-B06-301921	1
Euro OTC	Mannit	150202201	2
Euro OTC	Mannit	150202202	1
Euro OTC	Mannit	1508012-01	6
Euro OTC	Mannit	1508012-02	5
Caelo	Mannit	15197302	1
Caelo	Mannit	15197303	1
Caelo	Mannit	15197313	1
Fagron	Mannit	15B05-B04-304084	2
Noweda	Mannit	15B05-B06-304302	1
Noweda	Mannit	15K17-B01	1
Noweda	Mannit	15I24-B05-314323	1
Defektur/eigen	Mannit	1604008-01	1
Fagron	Mannit	15K25-B04-317786	1
Noweda	Mannit	15I24-B05-314323	1
Caelo	Mannit	16061401	1
Caelo	Mannit	16212103	1
Fagron/Sanacorp	Mannit	16B24-B09-320013	1
Fagron	Mannit	170980-0002	1
EuRho	Mannit	1911M-01844	1
Caelo	Mannit	2713M-01844	2
Caelo	Mannit	24101306	1
Caelo	Mannit	30031502	1
Caelo	Mannit	30121417	1
Caelo	Mannit	4414E-01844	1
Euro OTC	Mannit	T03-07/1409016-01	1
Anzag	Mannit	111000902	1
Caelo	Mannit	12305725-3444311112	1
Fagron	Mannit	1302c005	1
Caelo	Mannit	13095013	1
Caelo	Mannit	13189203-3566412081	1
Euro OTC	Mannit	13189216	2
Gutenberg-Apotheke	Mannit	13189221	1
Caelo	Mannit	13189222	3
Caelo	Mannit	14051207	1
Caelo	Mannit	14051208	2
Caelo	Mannit	14051217	2
Caelo	Mannit	14051224	2
Caelo	Mannit	14051230	2
Caelo	Mannit	1405127	1
Caelo	Mannit	14323101	3
Caelo	Mannit	1612101	1
Caelo	Mannit	P154/14	1

- 46 194 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 126 Chargen von 673 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 *Mannit* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mannit* 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	71 388
Typ B	0	310	0	73 522
Typ C	0	550	18	46 181

Die Substanz/Substanzgruppe *Mannit* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,8310 % (> 96,3028 %)

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
20118	20980	6,02	47,80
20130	21884	3,52	45,12
20980	20980	0,00	45,29
21884	21884	0,00	44,55
22286	22286	0,00	43,22
22581	22286	6,39	40,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melatonin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20553-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melatonin; Melatoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* 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 *Melatonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Melatonin	11267102	20553	40	20111014
Caelo	Melatonin	12321404	20834	37	20121107
Caelo	Melatonin	12321411	20835	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321415	20987	80	20121107
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618	40	1411054
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237	40	20151123*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 277 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 341 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Melatonin	9366205	20106	40
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618 [†]	20
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237 [†]	20
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237SI	60

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 190 Spektren von 58 *Apo-Ident*-Kunden aus 82 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	10071303	1
Caelo	Melatonin	10296623	1
Cealo/Gehe	Melatonin	10296624	1
Gehe	Melatonin	11/26-N07	1
Inresa	Melatonin	110005	1
ANZAG am 30.04.2012	Melatonin	11267102	3
Caelo	Melatonin	11267108	1
Phönix, 31.10.2012	Melatonin	11267109	4
Phönix Gotha	Melatonin	11267110	3
Noweda	Melatonin	11267111	3
Caelo	Melatonin	11267114	3
Noweda	Melatonin	11267119	2
Caelo	Melatonin	11267120	5
Caelo	Melatonin	11267121	5
Caelo	Melatonin	11267122	1
Caelo	Melatonin	11267126	4
Fagron	Melatonin	11F09-N02	1
Gehe	Melatonin	11L21-N04	1
Caelo	Melatonin	120009	2
Anzag 10.08.2012	Melatonin	1204003-01	1
Euro OTC	Melatonin	1204003-02	13
Euro OTC	Melatonin	120400302	1
10 17.07.2013	Melatonin	1231415	1
Caelo	Melatonin	12321404	3
Caelo	Melatonin	12321406	7
Caelo	Melatonin	12321411	1
Caelo	Melatonin	12321415	4
Caelo	Melatonin	12321416	6
Caelo	Melatonin	12321421	2
Caelo	Melatonin	12321422	6
Anzag 22.02.13	Melatonin	1267121	2
Caelo	Melatonin	1296630	1
Fgron	Melatonin	12G19-N03	4
Phoenix 03.04.2014	Melatonin	12J19-N02	1
Fagron	Melatonin	12K13-N02	1
Fagron	Melatonin	1305029-01	10
Caelo	Melatonin	13167301	13
Euro OTC	Melatonin	1305092-01	1
Caelo	Melatonin	13167302	2
Caelo	Melatonin	13167310	1
Caelo	Melatonin	13167312	3
Caelo	Melatonin	13167314	4
Fagron	Melatonin	13D12-N10	3
Fagron	Melatonin	13D12N10	1
Fagron	Melatonin	13e22-n12	1
Gehe	Melatonin	13E22-N12	3
Fagron	Melatonin	13E22N12	1
Fagron	Melatonin	13H21-N06	4
Fagron	Melatonin	13H21-N065x	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03-291180	3
Koisser	Melatonin	140202	2
Cactus Botanics	Melatonin	140610-C061	1
Euro OTC	Melatonin	1407028-01	1
Euro OTC	Melatonin	1407028-02	2
Caelo	Melatonin	14110303	1
Caelo	Melatonin	14110305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	14110308	3
Caelo	Melatonin	14110316	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297242	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297244	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297245	1
Caelo	Melatonin	150601	1
Caelo	Melatonin	15093001	2
Caelo	Melatonin	15093002	1
Euro OTC	Melatonin	1510041-01	1
Caelo	Melatonin	1514E-03554	1
Caelo	Melatonin	1524309	1
Caelo	Melatonin	15254305	1
Caelo	Melatonin	15254306	3
Caelo	Melatonin	15254313	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306077	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308426	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308427	2
Caelo	Melatonin	16121303	1
Caelo	Melatonin	20021312	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	1
Caelo	Melatonin	20021505	1
Caelo	Melatonin	2313M03554	1
Euro OTC	Melatonin	CH1305029-01	1
Farmalabor / Farmalabor	Melatonin	P1201556-000	1
KS Pharma	Melatonin	XPS130428	1

- 46 572 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 206 Chargen von 673 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 *Melatonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melatonin* 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	277	0	71 341
Typ B	0	135	5	73 812
Typ C	0	169	21	46 572

Die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8339 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,4286 % (> 94,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	88,9474 % (> 87,3684 %)

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
20553	22237	7,14	42,20
20834	21618	23,64	47,13
20835	22237	4,39	37,65
20987	21618	2,69	37,11
21618	21618	0,00	37,66
22237	22237	0,00	37,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Menthol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20036-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Menthol; Mentholum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* 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 *Menthol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Menthol	82621209	20036	30	I 2009 000 306
Caelo	Menthol	13377404	21443	40	20131212
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601	30	20140408
Euro OTC	Menthol	1509045	21932	40	20151008*
Euro OTC	Menthol	1603024	22657	40	20160429*
Euro OTC	Menthol	1608012	22825	40	20160902*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 398 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Menthol	82621429	20078	20
Caelo	Menthol	10157605	20273	40
Caelo	Menthol	13377404	21443 [†]	20
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601 [†]	30
Euro OTC	Menthol	1509045	21932 [†]	20
Caelo	Menthol	160956	22452	60

- 73 762 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 329 Spektren von 166 *Apo-Ident*-Kunden aus 116 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	14183004	7
Caelo	Menthol	14183006	1
Euro OTC	Menthol	1502006-02	5
Caelo	Menthol	15076113	1
Caelo	Menthol	314Q01855	1
Caelo	Menthol	15076101	4
Caelo	Menthol	15363803	1
Fagron	Menthol	12/19-N10	3
Euro OTC	Menthol	1204036-01	12
Euro OTC	Menthol	120403602	3
Euro OTC	Menthol	1210017-01	6
Fagron	Menthol	12C05-N03	2
Caelo	Menthol	13103901	26
Caelo	Menthol	750137	3
Fagron	Menthol	13D16-N09	7
Noweda	Menthol	12020403	5
Euro OTC	Menthol	120403601	1
Fagron	Menthol	12F01-N14	1
Caelo	Menthol	9221710	2
Caelo	Menthol	7111201	1
Euro OTC	Menthol	1002019-03	1
Euro OTC	Menthol	1008029-01	1
Caelo	Menthol	11091405	1
Caelo	Menthol	10157615	1
Caelo	Menthol	1111020-01	5
Euro OTC	Menthol	1111020-02	1
Caelo	Menthol	11202910	7
Caelo	Menthol	11202901	2
Caelo	Menthol	11202907	1
Caelo	Menthol	11202912	2
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Menthol	12020402	6
Gehe/ 27.10.12 EuRho	Menthol	11219216	1
Caelo	Menthol	12020408	1
Caelo	Menthol	12020410	1
Caelo	Menthol	12020411	10
Euro OTC	Menthol	120-4036-02	2
Euro OTC	Menthol	1204036-02	4
Euro OTC	Menthol	1204036-1	1
Euro OTC	Menthol	1210017-02	8
Fagron	Menthol	1219-N10	1
Phönix	Menthol	12246204	2
Caelo	Menthol	12246205	11
Caelo	Menthol	12246211	5
FARGON	Menthol	12c05-n03	1
Fagron	Menthol	12D23-N06	4
Fagron	Menthol	12G20-N02	4
Fagron	Menthol	12I19-N10	2
Caelo	Menthol	130501001	1
Euro OTC	Menthol	1305010-01	8
Alliance Health 14.04..14	Menthol	1305010-02	3
Caelo	Menthol	13103802	1
Europharm	Menthol	130501-01	1
Euro OTC	Menthol	130501002	1
Euro OTC	Menthol	1310J-01855	1
Caelo	Menthol	13159104	3
Caelo	Menthol	13159105	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	13377404	8
Caelo	Menthol	13377407	3
Caelo	Menthol	13377408	3
Caelo	Menthol	13377409	7
Caelo	Menthol	13377412	4
Caelo	Menthol	13377413	1
Fagron	Menthol	13G09-N09	1
Fagron	Menthol	13D16-N090631/1300	1
Fagron	Menthol	13G09-N090204/520	1
Fagron	Menthol	13D16-N09	1
Euro OTC	Menthol	140302201	1
Euro OTC	Menthol	1403022-01	1
Euro OTC	Menthol	1403022-02	8
Euro OTC	Menthol	14030222-02	1
Euro OTC	Menthol	1410004-01	8
Euro OTC	Menthol	141000401	1
Euro OTC	Menthol	1410004-02	3
Caelo	Menthol	14183008	2
Caelo	Menthol	14183014	4
Caelo	Menthol	14183012	2
Fagron	Menthol	14H29-M02	4
Caelo	Menthol	14183020	1
Fagron	Menthol	14H29-M04	1
Euro OTC	Menthol	1502006-01	3
Euro OTC	Menthol	150200601	1
Caelo	Menthol	15076106	4
Caelo	Menthol	15076112	6
Caelo	Menthol	15076115	1
Caelo	Menthol	15076215	1
Euro OTC	Menthol	1509045	1
Caelo	Menthol	15363804	1
Noweda	Menthol	15363809	1
Caelo	Menthol	15363805	1
Euro OTC	Menthol	150904502	1
Caelo	Menthol	1603024-01	2
Caelo	Menthol	1704211855	1
Fagron	Menthol	1616Q-01855	1
Caelo	Menthol	19051401	1
Caelo	Menthol	20200712-2	1
Caelo	Menthol	25051301	1
Caelo	Menthol	25041402	1
Euro OTC	Menthol	290601901	1
EuRho	Menthol	2910A-01855	1
Fagron	Menthol	4611I-01855 (NP)	1
Caelo	Menthol	29121103	1
Caelo	Menthol	4810A-01855	1
Euro OTC	Menthol	721123	2
Euro OTC	Menthol	696773	1
Caelo	Menthol	72173258	1
Euro OTC	Menthol	807862	1
Euro OTC	Menthol	858607	1
Euro OTC	Menthol	Ch1204036-02	1
Caelo	Menthol	IntCh311052	1
Caelo	Menthol	12246203	1
Caelo	Menthol	13159110	1
Caelo	Menthol	687711	1

- 46 433 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 176 Chargen von 673 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 *Menthol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Menthol* 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	210	10	71 398
Typ B	0	154	36	73 762
Typ C	0	315	14	46 433

Die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* 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 % (> 99,9886 %)	95,4545 % (> 94,0909 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	81,0526 % (> 79,4737 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,7447 % (> 94,8328 %)

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
20036	20036	0,00	100,27
21443	21932	2,35	86,45
21601	21932	2,95	85,11
21932	21932	0,00	91,95
22657	22657	0,00	99,02
22825	22825	0,00	82,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mepivacainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20710-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mepivacainhydrochlorid; Mepivacaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* 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 *Mepivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mepivacainhydroc. ...	12A20-N12	20710	40	1401555
Fagron	Mepivacainhydroc. ...	13L04-B07-297077	21672	40	AR-15-FG-007876-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13L04-B07-297077	21672 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Mepivacainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12E31-B40-305570	1
Caelo	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	2
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12F20-N07	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Mepivacainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mepivacainhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	3	1	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20710	20710	0,00	18,15
21672	21672	0,00	19,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mesalazin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21772-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mesalazin; Mesalazinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* 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 *Mesalazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21772	40	AR-15-FG-011819-01
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21887	40	20140923
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356	40	20150827
Euro OTC	Mesalazin	1602005	22518	40	20160218*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 84 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21772 [†]	20
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21887 [†]	20
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356 [†]	20
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	entfällt	24

- 73 868 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Mesalazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mesalazin* 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	71 458
Typ B	0	84	0	73 868
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21772	21772	0,00	69,83
21887	21772	6,82	71,23
22356	22518	6,77	70,67
22518	22518	0,00	66,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Metamizol-Natrium-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	22634-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metamizol-Natrium-Monohydrat; Metamizolum natricum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* 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 *Metamizol-Natrium-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metamizol-Natriu...	161610	22634	40	20160714*
Caelo	Metamizol-Natriu...	15362816	22666	40	20151106

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	15362815	22726	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metamizol-Natrium-Monohydrat* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22634	22634	0,00	48,10
22666	22634	15,46	44,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methacholiniumchlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20733-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methacholiniumchlorid; Methacholinii chloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* 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 *Methacholiniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methacholiniumch...	12F01-N04	20733	60	1403251
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21251	40	20130827
Caelo	Methacholiniumch...	13260302	21590	40	20130827
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21592	40	20130827

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methacholiniumch...	162293	22635	40	20160815*
Caelo	Methacholiniumch...	16229304	22661	40	20160815
Caelo	Methacholiniumch...	16229301	22662	40	20160815

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 318 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21590 [†]	20
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592 [†]	20
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	162293	22635SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229304	22661SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229301	22662SI	40

- 73 612 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methacholiniumchlorid	10031504	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13/13-N03	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	135000B	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296210	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296211	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315523	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315831	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	24061503	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	312160	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13G10-N05	2

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 278 Chargen von 673 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 *Methacholiniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methacholiniumchlorid* 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	300	0	71 318
Typ B	0	337	3	73 612
Typ C	0	13	0	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,1176 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20733	20733	0,00	20,57
21251	20733	7,37	18,90
21590	22635	12,10	21,25
21592	20733	7,45	17,04
22635	22635	0,00	23,51
22661	20733	10,55	20,35
22662	22635	9,42	21,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methionin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20971-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methionin; Methioninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* 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 *Methionin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methionin	12K01-N03	20971	40	1402432
Euro OTC	Methionin	L1404041-01	21751	40	20140508
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	21786	40	20140108
Euro OTC	Methionin	1602012	22368	40	20160219*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Methionin	11H05-N01	20421	40
Euro OTC	Methionin	L1404041-01	21751 [†]	20
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	21786 [†]	20
Euro OTC	Methionin	1602012	22368 [†]	20
Caelo	Methionin	15404102	22727	40
Euro OTC	Methionin	1609024	22787	40

- 73 772 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 11 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methionin	13L19-B36	2
Euro OTC	Methionin	L1505001-01	1
Fagron	Methionin	14G31-B02-297517	1
dr.behr	Methionin	WE14020068-02	1
Fagron	Methionin	12G27-N01	1
Fagron	Methionin	12D27-N06	1
Fagron	Methionin	12K01-N03	2
Fagron	Methionin	8116020107	1
Fagron	Methionin	13G09-N02	1

- 46 751 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Methionin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin* 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	71 458
Typ B	0	140	40	73 772
Typ C	0	11	0	46 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	77,7778 % (> 76,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20971	20971	0,00	29,21
21751	22368	3,05	29,63
21786	22368	3,33	29,87
22368	22368	0,00	29,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methoxsalen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20233-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methoxsalen; Methoxsalenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* 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 *Methoxsalen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methoxsalen	2909040-02	20233	40	20091015
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	20543	40	1402480
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555	40	20130805
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862	40	20150706*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 214 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555 [†]	20
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862 [†]	20
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785	40
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555SI	55
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862SI	45
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785SI	34

- 73 738 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 62 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methoxsalen	11376420	1
Fagron	Methoxsalen	12E02-N05	2
PHOENIX 18.02.14	Methoxsalen	1306041-01	4
Caelo	Methoxsalen	1409003-01	7
Fagron	Methoxsalen	14f06-b05-296500	1
Euro OTC	Methoxsalen	140900302	1
Caelo	Methoxsalen	1409003-02	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296500	1
Caelo	Methoxsalen	14F06-B05-296501	1
Phoenix	Methoxsalen	14F06-B05-296502	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-301978	1
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-01	4
Euro OTC	Methoxsalen	150300901	1
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-01	1
Herbal Creations/Caesar...	Methoxsalen	15244203	1
Herbal Creations/Caesar...	Methoxsalen	15244205	1
Caelo	Methoxsalen	15244209	1
Caelo	Methoxsalen	16/079/M	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP15244213M	2
Euro OTC	Methoxsalen	1104010-01	2
Phönix 13.05.2013	Methoxsalen	11376401	2
Phönix/Maros	Methoxsalen	11376408	2
Caelo	Methoxsalen	11376413	1
Noweda	Methoxsalen	11D07-N16	2
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	1
Fagron	Methoxsalen	11f21-n02	1
Euro OTC	Methoxsalen	1203009-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1209015-01	7
Euro OTC	Methoxsalen	120901501	1
Fagron	Methoxsalen	12G02-N14	1
Fagron	Methoxsalen	13A10N06	1
Fagron	Methoxsalen	2111A-03262	1
Caelo	Methoxsalen	13c13-n06	1
Nachprüfung	Methoxsalen	4211Q-03262	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP1011024-01M	1
Fagron	Methoxsalen	MS01/13-14	1

- 46 700 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 250 Chargen von 673 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 *Methoxsalen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methoxsalen* 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	71 458
Typ B	0	138	76	73 738
Typ C	0	62	0	46 700

Die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	64,4860 % (> 63,0841 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 90,3226 %)

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
20233	21862	10,70	78,43
20543	20543	0,00	76,15
21555	21862	5,11	83,88
21862	21862	0,00	86,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20345-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* 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 *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	09344712	20345	40	AR-12-FG-009589-01
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	11090031	20505	40	AR-13-FG-002515-01
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	11090034	20693	40	20110428
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1205025-01	20697	40	20120601
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1601037	22305	40	20160119*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10039706	20134	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	21439	60
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037	22305 [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 127 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	6091402	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12081502	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268802	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	5
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-02	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120208	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	140600501	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1502009-01	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	4
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-01	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15222203	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	413051/1	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	6112/01142814	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	8121-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	9011303	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10039706	1
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat	100912PML01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1108211930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10113609	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	110900029	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090020	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090003	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	4
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1110033-01	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	111003301	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	12
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345120	5
phönix,13.12.2012	Methyl-4-hydroxybenzoat	1205025-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12042202	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251605	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251611	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1251624	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18-N01	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12H02-N08	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13081308	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13B25-N03	2
Caesar&loretz,Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13E27-N09	1
Anzag/	Methyl-4-hydroxybenzoat	201111251	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	172620	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	20111125-1	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	290114PML01	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090002	2
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090021	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251619	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18N01	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	21022111/1	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268815	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	120502501	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	10113607	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090010	1
phönix 4.12.2013	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011/01	1

- 46 635 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 226 Chargen von 673 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 *Methyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methyl-4-hydroxybenzoat* 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	71 418
Typ B	0	110	10	73 832
Typ C	0	124	3	46 635

Die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	91,6667 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,6378 % (> 95,2756 %)

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
20345	20345	0,00	45,50
20505	20505	0,00	45,82
20693	20505	3,92	45,72
20697	20345	3,82	45,58
22305	22305	0,00	45,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcellulosen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20705-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hypromellose E4M Prem; Hypromellose E4M Prem; Methylcellulose; Methylcellulose

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* 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 *Methylcellulosen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	20705	40	1402447
Caelo	Hypromellose E4M...	13155006	20919	40	1402056
Caelo	Hypromellose E4M...	13155006	20931	40	20130529

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570	40	20130517
Caelo	Hypromellose E4M...	14338801	21702	30	20141217
Caelo	Methylcellulose	160602	22457	40	20160323*
Fagron	Hypromellose E4M...	15G08-B14-314845	22609	40	20150727

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 384 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 175 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Hypromellose E4M Prem	11A27-N27	20222	40
Caelo	Methylcellulose	10247609	20225	40
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570†	20
Caelo	Hypromellose E4M Prem	14338801	21702†	15
Caelo	Methylcellulose	160602	22457†	20
Caelo	Hypromellose E4M Prem	162244	22757	40

- 73 777 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 614 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 151 Spektren von 90 *Apo-Ident*-Kunden aus 79 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13E02-B03-290531	3
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13D03-N03	6
Euro OTC	Hypromellose E4M Prem	1306022-02	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	14338801	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13H09-N04	8
Caelo	Hypromellose E4M Prem	1438801	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	14338802	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14C05-B03-294708	4
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14C05B03	1
DOW Chemical Company Mi...	Hypromellose E4M Prem	14G02-B11-296850	2
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14G02-B11-296851	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14G02-B11-302118	2
Fagron	Hypromellose E4M Prem	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	15B02-B05	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	15G08-B14-310845	3
Fagron	Hypromellose E4M Prem	12A30-N02	3
Fagron	Hypromellose E4M Prem	1K01012N11	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	12E02-N03	6
Caelo	Hypromellose E4M Prem	12215504	2
Caelo	Hypromellose E4M Prem	12098702	1
Kehr	Hypromellose E4M Prem	12098704	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	700182-0001	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	12G23-N03	2
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13155004	3
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13155005	1
Noweda	Hypromellose E4M Prem	1315505	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13D03N03	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	ZH19012N12	4
Fagron	Hypromellose E4M Prem	1J31012N11	3
Fagron	Hypromellose E4M Prem	10G09-N03	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13E02-B03-290532	1
Caelo	Methylcellulose	5081404	1
Fagron	Methylcellulose	12H06-N06	2
Caelo	Methylcellulose	12L05-N03	1
Caelo	Methylcellulose	13130104	4
Caelo	Methylcellulose	13130115	5
Caelo	Methylcellulose	13130121	2
Caelo	Methylcellulose	14197514	3
Caelo	Methylcellulose	15179602	5
Caelo	Methylcellulose	15179605	6
Fagron	Methylcellulose	15G08B14314845	1
Caelo	Methylcellulose	12044931	2
Caelo	Methylcellulose	13021401	1
Caelo	Methylcellulose	13130102	1
Caelo	Methylcellulose	20021401	1
Caelo	Methylcellulose	10247604	1
Euro OTC	Methylcellulose	10247609	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylcellulose	11127303	1
Caelo	Methylcellulose	11127314	1
Fagron	Methylcellulose	11G15-N08	1
Caelo	Methylcellulose	12044903	3
Caelo	Methylcellulose	12044907	2
Caelo	Methylcellulose	12044917	1
Caelo	Methylcellulose	12044918	1
Caelo	Methylcellulose	12044922	4
Caelo	Methylcellulose	12044927	5
Caelo	Methylcellulose	13130109	1
Nachprüfung 2609	Hypromellose E4M Prem	11H26-N01	2
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14G02-B11	2
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14G02-B11-302121	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	15G08-B14-314845	2
Fagron	Hypromellose E4M Prem	15G08B14314185	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	16B16-B07-318276	1
Gehe	Hypromellose E4M Prem	11D15-N06	1
Gehe / 26.10.12 Fragon	Hypromellose E4M Prem	9D30-N05	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	12G23-N03	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13155002	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13d03-n03	1
Alliance Health 27.12.2...	Hypromellose E4M Prem	13D03-N03	1
Phoenix	Hypromellose E4M Prem	13E02-B03	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13h09-m04	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14C05-B03	1
Gatt-Koller / Phoenix	Hypromellose E4M Prem	14C05-B03-291647	2
Phoenix	Hypromellose E4M Prem	14c05-b03-294708	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	1A01012N11	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	20110612-2	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	YI16012N11	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14c05-B03-294708	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	14C05-B03-294711	1

- 46 611 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 211 Chargen von 672 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 *Methylcellulosen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcellulosen* 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	71 348
Typ B	0	175	0	73 777
Typ C	0	147	4	46 611

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,3510 % (> 95,3642 %)

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
20705	20705	0,00	27,59
20919	20919	0,00	50,00
20931	20919	3,29	52,69
21570	20705	10,61	31,09
21702	20919	7,01	53,40
22457	22457	0,00	34,45
22609	20705	10,81	44,14

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcobalamin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20743-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylcobalamin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* 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 *Methylcobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	20743	40	1402501
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	21721	40	8778
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	22234	40	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	22239	40	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	22379	40	20160209*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hebei Welcome Pharmaceu. ...	Methylcobalamin	3090510	20438	40
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	21721 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	22234 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	22239 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	22379 [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1409017-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1310014-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	Ch1207019-01	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Methylcobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcobalamin* 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	71 418
Typ B	0	80	40	73 832
Typ C	0	3	1	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20743	20743	0,00	28,87
21721	21721	0,00	19,80
22234	22234	0,00	27,57
22239	22239	0,00	30,12
22379	22379	0,00	25,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylprednisolon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20953-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylprednisolon; Methylprednisolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* 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 *Methylprednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylprednisolon	13G19-N05	20953	40	1402438
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275	30	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354	30	20151026
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275SI	30	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI	30	20151026

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	20650	40
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275 [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354 [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275SI [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI [†]	15

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Methylprednisolon*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Methylprednisolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylprednisolon* 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	71 458
Typ B	0	90	10	73 852
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	90,0000 % (> 87,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20953	20953	0,00	29,24
22275	22275	0,00	23,49
22354	22275	3,09	23,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylrosaniliniumchlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20572-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylrosaniliniumchlorid; Methylrosanilini chloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosaniliniumchlorid* 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 *Methylrosaniliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylrosanilini...	12D19-N01	20572	40	1402202
Caelo	Methylrosanilini...	12276308	20876	40	1509299
Fagron	Methylrosanilini...	13H28-N03	21536	40	20130625
Fagron	Methylrosanilini...	13H28-N03	21547	40	AR-15-FG-004742-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosaniliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosaniliniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	10A11-N12	20115	40
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12D19-N01	20560	40
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03-N11	20916	40
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	21536 [†]	20
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	21547 [†]	20

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 50 Spektren von 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosaniliniumchlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	17
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	2159	2
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12-17-N050109-140	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	13184801	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12D19-N01	4
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03-N011	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12/17-N05	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03-0161-1030	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03-N11	2
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12I17-N05	2
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12D19-0005	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12H28N06	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12H28-N06	2
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	12H28-N06	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12H28-No6	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	2
Macsen laboratories/Phö...	Methylrosaniliniumchlorid	1989	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	8088701	1
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	9238104	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	9238106	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	9238107	2
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	9238109	1
GEHE	Methylrosaniliniumchlorid	928104	1
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	9238101	1

- 46 712 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 263 Chargen von 673 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 *Methylrosaniliniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylrosaniliniumchlorid* 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	71 458
Typ B	0	86	74	73 792
Typ C	0	35	15	46 712

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylrosaniliniumchlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	53,7500 % (> 51,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	70,0000 % (> 64,0000 %)

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
20572	20572	0,00	29,50
20876	20876	0,00	54,80
21536	21547	17,68	36,26
21547	21547	0,00	35,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metoclopramidhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21662-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Metoclopramidhydrochlorid; Metoclopramidi hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* 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 *Metoclopramidhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metoclopramidhyd...	14193102	21662	40	AR-15-FG-002889-01
Caelo	Metoclopramidhyd...	14193102	21746	40	20140725

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	14193102	21662 [†]	20
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	14193102	21746 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	15227001	7
Caesar&lorenz,Phoenix	Metoclopramidhydrochlorid	14193101	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 754 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Metoclopramidhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoclopramidhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	8	0	46 754

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
21662	21662	0,00	59,26
21746	21662	3,93	60,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metoprololtartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21753-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Metoprololtartrat; Metoprololi tartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* 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 *Metoprololtartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	21753	40	AR-15-FG-006635-01
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	21805	40	20140430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 63 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	21753 [†]	20
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	21805 [†]	20
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	entfällt	23

- 73 889 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Metoprololtartrat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Metoprololtartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoprololtartrat* 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	71 538
Typ B	0	63	0	73 889
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,4762 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21753	21753	0,00	40,83
21805	21753	2,85	40,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metronidazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20001-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Metronidazol; Metronidazolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* 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* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	81604189	20001	30	I 2009 000 269
Caelo	Metronidazol	12110410	20857	40	20120515
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	21212	40	20130516
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	21213	40	20130627

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	13095007	21356	40	20130426
Caelo	Metronidazol	13095007	21360	40	20130426
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881	40	20150819*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metronidazol	13095005	21214	40
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881 [†]	20
Caelo	Metronidazol	160892	22472	60
Euro OTC	Metronidazol	1609028	22751	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 811 Spektren von 207 *Apo-Ident*-Kunden aus 260 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1307042-01	8
Fagron	Metronidazol	1220141155F	1
Caelo	Metronidazol	7031401	1
Caelo	Metronidazol	12091403	1
Caelo	Metronidazol	7071405	1
Caelo	Metronidazol	113214021	1
Caelo	Metronidazol	9715621	1
Gehe am 04.02.14	Metronidazol	1212030-01	8
Euro OTC	Metronidazol	121001-02	2
Caelo	Metronidazol	12081507	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-02	12
Dorfmeister	Metronidazol	1212030-02	6
Fagron	Metronidazol	12f15-n04	1
Caelo	Metronidazol	1212030-21	1
Caelo	Metronidazol	12339521	1
Fagron	Metronidazol	12G04-N15	19
Fagron	Metronidazol	13/21-N07	1
Caelo	Metronidazol	13041503	1
Euro OTC	Metronidazol	1307002-01	9
Kuerzel	Metronidazol	1307002-02	3
Caelo	Metronidazol	13095002	10
Caelo	Metronidazol	13095003	9
Caelo	Metronidazol	13095004	7
Caelo	Metronidazol	13095005	7
Caelo	Metronidazol	13095006	4
Caelo	Metronidazol	13095007	5
Caelo	Metronidazol	13095011	2
Caelo	Metronidazol	13095012	7
Caelo	Metronidazol	13095013	11
Caelo	Metronidazol	13095017	5
Caelo	Metronidazol	13095018	3
Caelo	Metronidazol	13095019	3
Caelo	Metronidazol	13214001	11
Caelo	Metronidazol	13095020	5
Caelo	Metronidazol	13214002	8
Caelo	Metronidazol	132140022	1
Caelo	Metronidazol	13214003	5
Caelo	Metronidazol	13214009	3
Caelo	Metronidazol	13214010	4
Caelo	Metronidazol	13214011	1
Caelo	Metronidazol	13214012	1
Caelo	Metronidazol	13214013	1
Caelo	Metronidazol	13214014	2
Caelo	Metronidazol	13214015	5
Caelo	Metronidazol	13214016	1
Phönix	Metronidazol	13214017	2
Caelo	Metronidazol	13214018	1
Caelo	Metronidazol	13214019	4
Caelo	Metronidazol	13214024	3
Caelo	Metronidazol	13214029	5
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	3
Fagron	Metronidazol	13I10-N03	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	13J21-N07	27
Fagron	Metronidazol	13J21N07	3
Fagron	Metronidazol	13j21-n07	3
Fagron	Metronidazol	13j21-N07	1
EuRho	Metronidazol	1406010-01	9
Euro OTC	Metronidazol	140601001	2
Euro OTC	Metronidazol	1407003	1
Euro OTC	Metronidazol	140700302	2
Euro OTC	Metronidazol	140700301	2
Euro OTC	Metronidazol	1407003-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016-01	5
Euro OTC	Metronidazol	141201601	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016-02	5
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291234	1
Fagron	Metronidazol	141C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291235	1
Fagron	Metronidazol	14B-B02-291275	1
Fagron	Metronidazol	14C14-802-291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-306363	1
Caelo	Metronidazol	14C14B02	3
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-21238	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-2911239	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291237	5
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291238	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291239	5
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291238	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291241	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291275	2
Fagron	Metronidazol	14c14b02291276	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291276	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-295603	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	14-C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-300182	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B291237	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-01	4
Euro OTC	Metronidazol	1505024-02	2
Euro OTC	Metronidazol	1508004-01	5
Euro OTC	Metronidazol	1508004-02	2
Euro OTC	Metronidazol	150804-01	1
Caelo	Metronidazol	15215104	2
Caelo	Metronidazol	15215105	1
Caelo	Metronidazol	15215107	1
Caelo	Metronidazol	15253003	5
Caelo	Metronidazol	15215108	2
Caelo	Metronidazol	15253004	2
Caelo	Metronidazol	15253006	2
Caelo	Metronidazol	15253005	1
Caelo	Metronidazol	15253007	3
Caelo	Metronidazol	15253011	3
Caelo	Metronidazol	15253013	3
Caelo	Metronidazol	15253015	3
Caelo	Metronidazol	15253016	1
Caelo	Metronidazol	15253017	3
Caelo	Metronidazol	15253018	2
Caelo	Metronidazol	15253020	1
Caelo	Metronidazol	15253026	2
Caelo	Metronidazol	15253024	1
Caelo	Metronidazol	15253029	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	15A20-B07	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303293	1
Euro OTC	Metronidazol	15a20-b07-303294	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303295	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303297	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308196	1
Fischer/Gehe	Metronidazol	15A20-B07-308525	2
Fagron	Metronidazol	15A20B07308525	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308791	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07312057	1
Caelo	Metronidazol	18071401	1
Euro OTC	Metronidazol	20120974	1
Fagron	Metronidazol	20130906F	4
Fagron	Metronidazol	20140131F	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD18	1
Caelo	Metronidazol	23011504	1
Caelo	Metronidazol	P145/14	1
Caelo	Metronidazol	102311870	1
Caelo	Metronidazol	1210411	2
Caelo	Metronidazol	2071304	1
Euro OTC	Metronidazol	1220150132	1
Caelo	Metronidazol	607211870	1
Caelo	Metronidazol	614U1870	1
Fagron	Metronidazol	8I10-N19	1
Fagron	Metronidazol	9041303	1
Caelo	Metronidazol	9175609	1
Euro OTC	Metronidazol	1003028-02	1
Caelo	Metronidazol	10112907	1
Caelo	Metronidazol	10368311	1
Gehe	Metronidazol	10368318	2
Caelo	Metronidazol	10368320	1
Caelo	Metronidazol	10368319	1
Fargon	Metronidazol	1101017-01	1
Phoenix am 11.06.2012	Metronidazol	1101017-03	3
Euro OTC	Metronidazol	1101017-3	1
Euro OTC	Metronidazol	1109016-01	5
Euro OTC	Metronidazol	1109030-01	10
Post-Apotheke	Metronidazol	1109030-02	4
EuRho	Metronidazol	110903002	2
Euro OTC	Metronidazol	1109030-03	4
Anzag 09.07.2013	Metronidazol	1112028	1
Euro OTC	Metronidazol	1112028-01	6
Euro OTC	Metronidazol	1112028-02	11
Gehe 08.06.2013	Metronidazol	111202802	1
Fagron	Metronidazol	112356	1
Caelo	Metronidazol	11319806	1
Caelo	Metronidazol	11319807	1
Caelo	Metronidazol	11319809	1
Caelo	Metronidazol	11319816	3
Caelo	Metronidazol	11319812	1
Caelo	Metronidazol	11319817	2
Spangropharm	Metronidazol	11319818	7
Caelo	Metronidazol	11319819	1
Caelo	Metronidazol	11319823	6
Caelo	Metronidazol	11319824	4
Kehr	Metronidazol	11319825	7
Anzag	Metronidazol	11373512	1
Fagron	Metronidazol	11H11-n03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	11C21-N01	1
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Fagron	Metronidazol	11J07-N07	2
Caelo	Metronidazol	11h11-n03	1
Caelo	Metronidazol	1201156	1
Caelo	Metronidazol	12110105	1
Caelo	Metronidazol	12110121	1
Caelo	Metronidazol	12110403	1
Caelo	Metronidazol	12110405	10
Noweda	Metronidazol	12110404	1
Caelo	Metronidazol	12110410	4
Caelo	Metronidazol	121104085	1
Caelo	Metronidazol	12110411	6
Caelo	Metronidazol	12110412	9
Caelo	Metronidazol	12110413	6
Caelo	Metronidazol	12110414	3
Noweda	Metronidazol	12110415	7
Caelo	Metronidazol	12110421	9
Caelo	Metronidazol	12110422	18
Caelo	Metronidazol	12110423	2
Caelo	Metronidazol	121145	1
Caelo	Metronidazol	1211413	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-01	9
geh 30.08.13	Metronidazol	121203001	2
Caelo	Metronidazol	12339501	6
Caelo	Metronidazol	12339	1
Phoenix	Metronidazol	121203002	1
Caelo	Metronidazol	12339502	24
Caelo	Metronidazol	12339503	4
Caelo	Metronidazol	12339504	9
Caelo	Metronidazol	12339507	9
Caelo	Metronidazol	12339508	4
Caelo	Metronidazol	12339509	4
Caelo	Metronidazol	12339510	13
Caelo	Metronidazol	12339511	13
Caelo	Metronidazol	12339519	11
Caelo	Metronidazol	12339520	4
Caelo	Metronidazol	1239503	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N02	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N03	4
Fagron	Metronidazol	12F15-N04	9
Euro OTC	Metronidazol	12F15-N04	1
Fagron	Metronidazol	12g04-n15	1
Fagron	Metronidazol	12L17N16	1
Fagron	Metronidazol	12L17N11	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N11	16
Fagron	Metronidazol	12L17-n11	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N16	3
Fagron	Metronidazol	12L-N11	1
Euro OTC	Metronidazol	1307042-02	1
Caelo	Metronidazol	13095001	10
Caelo	Metronidazol	13B06-N023	1
Fagron	Metronidazol	13B06-N03	12
Fagron	Metronidazol	13B06N03	1
Fagron	Metronidazol	13D08N22	1
Fargron	Metronidazol	13D08-n22	1
Fargron	Metronidazol	13D08-N22	8
Caelo	Metronidazol	14111304	1
Euro OTC	Metronidazol	1407003-01	1
Euro OTC	Metronidazol	14120601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	14B27-B31-291230	1
Euro OTC	Metronidazol	150502403	1
Caelo	Metronidazol	15121202	1
Phönix	Metronidazol	15253002	1
Caelo	Metronidazol	18051201	1
Euro OTC	Metronidazol	20111025	1
Caelo	Metronidazol	201007126	1
Fagron	Metronidazol	20121121	2
Caelo	Metronidazol	2013U-01870	2
Caelo	Metronidazol	20140612-12	1
Caelo	Metronidazol	28061204	1
Caelo	Metronidazol	2813E1870	1
Caelo	Metronidazol	30131-01870	1
Caelo	Metronidazol	3112M-01870	1
Fagron	Metronidazol	3212E01870	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD16	1
Sanacorp	Metronidazol	39AKD15	1
Euro OTC	Metronidazol	F120017	1
Fagron	Metronidazol	Ch12L17-N11	1
Euro OTC	Metronidazol	700837	1
Caelo	Metronidazol	MTZ/2050401	1
Caelo	Metronidazol	10368310	1
Caelo	Metronidazol	11319810	2
Fagron	Metronidazol	12a2o-n18	1

- 45 951 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 033 Chargen von 673 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* 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* 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	71 348
Typ B	0	160	0	73 792
Typ C	0	758	53	45 951

Die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	93,4649 % (> 93,0949 %)

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
20001	20001	0,00	57,92
20857	21881	14,53	61,22
21212	20001	18,24	60,09
21213	20001	17,28	59,84
21356	21881	10,57	59,62
21360	21881	5,56	58,81
21881	21881	0,00	57,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Miconazolnitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20210-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Miconazolnitrat; Miconazoli nitras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* 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 *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Miconazolnitrat	10122908	20210	40	AR-12-FG-002993-01
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817	85	20130529
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20905	80	20130704

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21350	39	1412250
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649	40	20130806
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900	40	20150930*
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630	40	20160617*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 404 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 214 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 421 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817 [†]	5
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21351	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649 [†]	20
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900 [†]	20
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671	40
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875SI	60
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649SI	37
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900SI	53
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522SI	36
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630SI	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671SI	30

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73531 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 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 120 *Apo-Ident*-Kunden aus 134 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	12374307	20
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504003-01	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137903	7
Fagron	Miconazolnitrat	15137905	3
Caelo	Miconazolnitrat	15137913	1
Anzag	Miconazolnitrat	12243801	4
Caelo	Miconazolnitrat	12243803	10
Anzag	Miconazolnitrat	12H10-N02	7
Fagron	Miconazolnitrat	12h10-n02	2
Fagron	Miconazolnitrat	12K02-N06	8
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	20
Caelo	Miconazolnitrat	13185609	5
Großhandel	Miconazolnitrat	13185610	9
Caelo	Miconazolnitrat	11104109	2
Fagron	Miconazolnitrat	13061501	1
Gehe	Miconazolnitrat	14149301	7
Phoenix	Miconazolnitrat	13185611	13
Caelo	Miconazolnitrat	13185612	3
Caelo	Miconazolnitrat	13352801	16
Caelo	Miconazolnitrat	13342801	1
Gehe am 29.04.2014	Miconazolnitrat	13352802	16
Caelo	Miconazolnitrat	13352805	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352806	6
Caelo	Miconazolnitrat	13352811	4
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287486	2
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287487	2
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287488	1
Fagron	Miconazolnitrat	14051403	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902301	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902302	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149302	11
Caelo	Miconazolnitrat	14149303	4
Caelo	Miconazolnitrat	14149305	1
Gehe 6.03.15	Miconazolnitrat	14149308	5
Caelo	Miconazolnitrat	14149309	2
Caelo	Miconazolnitrat	14149310	4
GEHE 13.05	Miconazolnitrat	14149311	8
Fagron	Miconazolnitrat	14149313	1
EuroPTC/Phönix	Miconazolnitrat	14149316	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149317	2
Caelo	Miconazolnitrat	14149318	5
Caelo	Miconazolnitrat	1419301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291249	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02	3
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291232	2
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	3
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291248	6
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294958	5
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06	2
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	4
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-294960	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	3
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-299790	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299813	2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15 08-B07-318686	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137902	4
Caelo	Miconazolnitrat	15137906	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137907	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137908	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137911	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137915	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791	2
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	2
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	2
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-314838	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Ichthyol/Phoenix	Miconazolnitrat	16/098/M	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004-01	1
Fagron	Miconazolnitrat	19051402	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/04/14	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/15/13	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/16/14	2
Caelo	Miconazolnitrat	4061304	1
Fagron	Miconazolnitrat	4111301	1
Caelo	Miconazolnitrat	9177904	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104103	2
Caelo	Miconazolnitrat	11104108	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104113	2
Gehe	Miconazolnitrat	11104114	2
Caelo	Miconazolnitrat	11243803	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324901	3
Caelo	Miconazolnitrat	11324902	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	11324904	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324905	5
Caelo	Miconazolnitrat	11324909	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324912	2
Anzag, 24.10.2012	Miconazolnitrat	11324913	2
Fagron	Miconazolnitrat	12/21-M03	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243802	5
Kehr	Miconazolnitrat	12243805	6
Großhandel	Miconazolnitrat	12243806	2
Caesar&Loretz GmbH D-4...	Miconazolnitrat	12243808	12
Caesar&loretz,Phoenix	Miconazolnitrat	12374301	6
Caelo	Miconazolnitrat	12374308	5
Noweda	Miconazolnitrat	12A16-N02	8
Bionorica /Phönix	Miconazolnitrat	12C13B03-279593	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	12k02n06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13091R	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-01	2
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	7
Caelo	Miconazolnitrat	13185602	7
Caelo	Miconazolnitrat	13185603	13
Fagron	Miconazolnitrat	1328-N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09	2
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09283005	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287453	1
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	15
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09287487	1
Fagron	Miconazolnitrat	13d22-n14	1
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N04	1
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N08	2
Fagron	Miconazolnitrat	13H28N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	2
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291250	1
Fagron	Miconazolnitrat	17011307	1
Fagron	Miconazolnitrat	20081201	1
Fagron	Miconazolnitrat	27061202	1
Caelo	Miconazolnitrat	28051306	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/08/12	4
Fagron	Miconazolnitrat	31101306	1
Caelo	Miconazolnitrat	411092-2-P	1
Caelo	Miconazolnitrat	1307025-02	1
Caelo	Miconazolnitrat	P143/14	1

- 46 324 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 157 Chargen von 673 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 *Miconazolnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Miconazolnitrat* 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	404	0	71 214
Typ B	0	404	17	73 531
Typ C	0	438	0	46 324

Die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,5149 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	95,9620 % (> 95,2494 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 98,6301 %)

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
20210	20210	0,00	33,79
20817	21900	1,11	47,61
20875	21900	6,38	46,25
20905	21900	5,23	48,17
21350	21350	0,00	50,87
21649	21350	4,88	50,52
21900	21900	0,00	50,55
22630	22630	0,00	63,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Minoxidil**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20879-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Minoxidil; Minoxidilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* 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 *Minoxidil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Minoxidil	13039501	20879	40	20130306
Caelo	Minoxidil	14093701	21359	40	20140428
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	21630	40	AR-15-FG-007848-01
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912	40	20141210
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933	40	20151016*
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365	40	20160225*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 339 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Minoxidil	14093701	21361	40
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	21630 [†]	19
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912 [†]	20
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933 [†]	20
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365 [†]	20
Euro OTC	Minoxidil	1607007	22688	40
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365SI	60

- 73 613 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 511 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 148 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Minoxidil	414E-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	10/13	1
Euro OTC	Minoxidil	104029-02	1
Caelo	Minoxidil	5081502	1
Fagron	Minoxidil	10J14-N19	1
Fagron	Minoxidil	612212844	1
Euro OTC	Minoxidil	1102010-02	1
EuRho	Minoxidil	1105030-02	1
Fagron	Minoxidil	11021402	1
EuRho	Minoxidil	1108039-02	2
Fagron	Minoxidil	111012010	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-01	3
Euro OTC	Minoxidil	1112024-02	7
Euro OTC	Minoxidil	1112024-03	9
Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812	Minoxidil	111202403	1
Caelo	Minoxidil	11150207	3
Caelo	Minoxidil	11150209	1
Caelo	Minoxidil	11302003	3
Post-Apotheke	Minoxidil	11302005	3
Caelo	Minoxidil	11e17-n07	1
Phagron/Ph	Minoxidil	11E17-N07	3
Fagron	Minoxidil	11K11-N09	2
Sanacorp	Minoxidil	120056-01	1
Phoenix 21.02.2013	Minoxidil	12023901	3
Caelo	Minoxidil	12023902	2
Caelo	Minoxidil	12023907	6
Caelo	Minoxidil	12023908	2
Caelo	Minoxidil	1203035	2
Euro OTC	Minoxidil	1203035-01	15
Euro OTC	Minoxidil	1203035-0	1
Euro OTC	Minoxidil	120303501	3
Euro OTC	Minoxidil	1203035-02	9
Euro OTC	Minoxidil	120303502	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-03	16
Caelo	Minoxidil	120303503	3
Euro OTC	Minoxidil	12100560	1
Euro OTC	Minoxidil	12100056-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-01	21
Euro OTC	Minoxidil	1210056-02	31
Caelo	Minoxidil	12273703	2
Caelo	Minoxidil	12273704	5
Caelo	Minoxidil	12273710	1
Gehe 02.07.2013	Minoxidil	123039503	1
Fagron	Minoxidil	12A25-N04	4
Fagron	Minoxidil	12C29-N050087/240	1
Klenk	Minoxidil	12c29-n05	1
Noweda	Minoxidil	12C29-N05	6
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	18
Fagron	Minoxidil	12H07N03	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N030265/432	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Caelo	Minoxidil	13039501	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Health 04.11.2...	Minoxidil	13039503	4
Euro OTC	Minoxidil	1304029-01	16
Euro OTC	Minoxidil	130402901	2
Apotärze	Minoxidil	1304029-02	14
Euro OTC	Minoxidil	130402902	1
Caelo	Minoxidil	1309501	1
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	30
Euro OTC	Minoxidil	131103801	2
Euro OTC	Minoxidil	131138-01	1
Caelo	Minoxidil	13179501	5
Caelo	Minoxidil	13179502	7
Caelo	Minoxidil	13179503	6
Caelo	Minoxidil	13179504	2
Caelo	Minoxidil	13373106	2
Anzag	Minoxidil	13E13-N10	18
Fagron	Minoxidil	13E13N10	1
Fagron	Minoxidil	13H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	8
Fagron	Minoxidil	13J23N07	2
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-0004	1
Fagron	Minoxidil	13J29-B02	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290377	4
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290379	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290380	1
Euro OTC	Minoxidil	1405028-01	17
Euro OTC	Minoxidil	14050281	1
Euro OTC	Minoxidil	140502801	2
Euro/Gehe	Minoxidil	140528-01	2
Caelo	Minoxidil	14093702	1
Caelo	Minoxidil	14093703	3
Caelo	Minoxidil	14093706	1
Caelo	Minoxidil	14093707	1
Caelo	Minoxidil	1411006-01	16
Euro OTC	Minoxidil	141100601	4
Euro OTC	Minoxidil	1411006601	1
Fagron	Minoxidil	1420001962	1
Caelo	Minoxidil	14234505	3
Caelo	Minoxidil	14234502	1
Caelo	Minoxidil	14234509	2
Fagron	Minoxidil	14B04-B07	3
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-290883	3
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301429	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301429	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301430	2
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301541	1
Fagron	Minoxidil	15F02B09	1
Euro OTC	Minoxidil	150401-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-01	13
Euro OTC	Minoxidil	1504013-02	8
Euro OTC	Minoxidil	1509035-01	7
Fagron	Minoxidil	1520000768	2
Caelo	Minoxidil	15230802	2
Caelo	Minoxidil	15230804	1
Caelo	Minoxidil	15230811	1
Fagron	Minoxidil	15E19-06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308182	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308183	3
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B08	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318241	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Minoxidil	1602013-01	4
Euro OTC	Minoxidil	1602013-02	1
Caelo	Minoxidil	20151112-5	1
Euro OTC	Minoxidil	2002312844	1
Caelo	Minoxidil	22031402	1
Caelo	Minoxidil	240813001	1
Caelo	Minoxidil	240912010	1
Fagron	Minoxidil	26021303	1
Fagron	Minoxidil	26111302	1
Fagron	Minoxidil	27081301	1
Caelo	Minoxidil	2913A-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	29071402	1
Caelo	Minoxidil	31051305	1
Caelo	Minoxidil	3013M-02844	2
Euro OTC	Minoxidil	700158	1
Fagron	Minoxidil	4110I-02844	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/11M	1
Gehe	Minoxidil	AP006/13M	2
Audor Pharma	Minoxidil	AP007/15M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP010/12M	6
Audor Pharma	Minoxidil	AP020/11M	5
Audor Pharma	Minoxidil	AP23601ML	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/16M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP008/14M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP088/14M	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308181	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-01	1
Caelo	Minoxidil	11K11-n09	1
Euro OTC	Minoxidil	13001	1
Caelo	Minoxidil	13179501-3467312121	1

- 46 251 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 143 Chargen von 673 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 *Minoxidil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Minoxidil* 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	214	26	71 378
Typ B	0	338	1	73 613
Typ C	0	499	12	46 251

Die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* 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 % (> 99,9886 %)	89,1667 % (> 87,9167 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,7050 % (> 98,8201 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,6517 % (> 97,0646 %)

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
20879	22365	1,72	31,85
21359	21933	4,24	33,12
21630	21630	0,00	32,45
21912	21933	3,43	35,06
21933	21933	0,00	32,68
22365	22365	0,00	30,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mometasonfuroat, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20100-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mometasonfuroat, mikronisiert; Mometasoni furoas micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* 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 *Mometasonfuroat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mometasonfuroat,...	09F22-N05	20100	40	F 2010 000 093
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850	30	20130620
Caelo	Mometasonfuroat,...	13304605	21374	40	20130926
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602	40	20140503

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238	40	20151118*
Caelo	Mometasonfuroat,...	160286	22433	40	20160316*
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850SI	29	20130620
Caelo	Mometasonfuroat,...	13304605	21374SI	25	20130926
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602SI	21	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238SI	20	20151118*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 325 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 293 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 231 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374 [†]	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	21602 [†]	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036	22238 [†]	20
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433 [†]	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715	40
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	20850SI [†]	15
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374SI [†]	13
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	21602SI [†]	10
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036	22238SI [†]	10
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433SI	30
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715SI	33

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch

- 73 721 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

- 300 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351202	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351205	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351208	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351215	3
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13/23-N02	3
EuRho/Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304606	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304612	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	21
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	12
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	24
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-N02	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	3
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281103	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291266	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	12
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07B05291268	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291265	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291265	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291269	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-294645	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-297240	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298482	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302376	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-316705	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-01	8
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-02	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-01	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110301	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189807	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189804	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304120	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304122	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304123	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304124	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-312233	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G-B11-310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-314479	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028601	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028606	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1716I-07010	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1814E3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2114M3640	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	N01352M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS1513M	1
Synthexim/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU2504M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10G27-N05	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11F08-N03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	3
v.d.l	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Phönix, 14.10.2013	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12339604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351203	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08N06	1
FARGON	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13f17-n01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23n02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281101	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10805-N12	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11C02-N03	2
Kehr	Mometasonfuroat, mikronisiert	12/29-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12/29-No3	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1203024-02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035607	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351210	1
Caeo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351201	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12e02-n11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	12
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N03	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29N03	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1304011-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F7-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-30412	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS0420M	2
Caeo/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279003	1
Herbasinica	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035602	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035605	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N01	1
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-29126	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0002	1

- 46 462 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 175 Chargen von 673 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 *Mometasonfuroat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mometasonfuroat, mikronisiert* 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	319	6	71 293
Typ B	0	230	1	73 721
Typ C	0	254	46	46 462

Die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	98,1538 % (> 97,2308 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,5671 % (> 98,2684 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	84,6667 % (> 83,6667 %)

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
20100	20100	0,00	69,22
20850	22433	4,68	60,20
21374	20100	28,91	88,28
21602	22433	7,05	65,03
22238	22238	0,00	61,13
22433	22433	0,00	55,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Monostearate**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20039-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Monostearate; Glyceroli monostearates 40-55%; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55%; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, selbstemulgierend; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* 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 *Monostearate* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycerolmonostea...	08J14-M04	20039	30	I 2009 000 349
Caelo	Sorbitanmonostea...	11145401	20351	40	AR-12-FG-011575-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerolmonostea...	12105705	20691	80	20120424
Caelo	Glycerolmonostea...	12210401	20751	80	1407214
Caelo	Glycerolmonostea...	12210401	20783	40	20120726
Caelo	Sorbitanmonostea...	12274801	20828	40	20120924
Caelo	Glycerolmonostea...	12105720	20867	40	20120424
Caelo	Glycerolmonostea...	13109304	21093	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostea...	13232604	21437	40	1504599
Caelo	Glycerolmonostea...	14099903	21446	40	AR-15-FG-000732-02
Caelo	Glycerolmonostea...	14240607	21576	40	1412120
Caelo	Glycerolmonostea...	14240607	21585	40	20140815
Fagron	Sorbitanmonostea...	14J07-B02-299399	21885	40	AR-16-FG-004368-01
Caelo	Glycerolmonostea...	15286302	21982	40	20150911
Caelo	Glycerolmonostea...	14308310	21993	40	20150109
Fagron	Glycerolmonostea...	15E13-B03-305532	22277	40	20150703
Caelo	Glycerolmonostea...	15286302	22320	40	AR-16-FG-009226-01
Caelo	Glycerolmonostea...	154450	22464	40	20160225*
Caelo	Glycerolmonostea...	161646	22623	40	20160727*
Caelo	Glycerolmonostea...	16030301	22667	40	20160204
Caelo	Glycerolmonostea...	162338	22743	40	20160822*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 910 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 70 708 Spektren aus insgesamt 1471 Chargen von 382 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 1151 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	8J14-M04	20039 [†]	1

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	10097203	20175	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	10080113	20286	30
Caelo	Glycerolmonostearat 60	12001001	20562	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1127201902	20576	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20608	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	11079309	20621	80
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20677	80
Fagron	Sorbitanmonostearat	11I26-N09	20736	40
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste...	11I15-N09	20746	80
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste...	12B14-N10	20786	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	21437 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14099903	21446 [†]	20
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	14C12-B40-292622	21545	60
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240607	21576 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240607	21585 [†]	20
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	21759	60
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	21885 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	21982 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	21993 [†]	20
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15E13-B03-305532	22277 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	22278	60
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	22320 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	22341	60
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	154450	22464 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22646	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22741	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22742	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22744	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	162352	22764	40

- 72 801 Spektren aus insgesamt 1786 Chargen von 612 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.

- 88 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	9
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109405	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109410	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221308	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	131156602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169710	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169701	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	14012002	3
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169717	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	1420607	1
Gehe	Glycerolmonostearat, selbste...	14240605	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240611	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	11079308	1
Noweda	Glycerolmonostearat, selbste...	11079301	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12K05-N06	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105729	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13156601	3
Spangropharm	Glycerolmonostearat 40-55%	80402468	1
Anzag	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
Audor Pharma	Glycerolmonostearat 60	13232604	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15009203	4
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16030301	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12A27-N11	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13018201	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1301821	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	CG10980003	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221303	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209417	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209418	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209419	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038504	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038510	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038511	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218808	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300302	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	15415202	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	26031507	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	11145411	1
Großhandel	Sorbitanmonostearat	12274801	2
Fagron	Sorbitanmonostearat	12E30-N14	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274813	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	12h23-n05	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209410	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	4
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10-N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	5052	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12085011	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274807	1

- 46 674 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 235 Chargen von 670 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 *Monostearate* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Monostearate* 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	910	0	70 708
Typ B	0	831	320	72 801
Typ C	0	80	8	46 674

Die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* 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 % (> 99,9885 %)	100,0000 % (> 99,3407 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	72,1981 % (> 71,9374 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	90,9091 % (> 87,5000 %)

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
20039	20039	0,00	38,53
20351	20351	0,00	37,07
20691	21446	11,55	39,32
20751	20751	0,00	33,64
20783	20751	2,58	33,44
20828	20351	12,82	41,11
20867	21446	17,16	41,54
21093	21093	0,00	19,16
21437	21437	0,00	33,49
21446	21446	0,00	37,02
21576	21576	0,00	30,44
21585	21576	1,67	31,66
21885	21885	0,00	18,47
21982	22320	2,97	16,93

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21993	20751	10,08	32,48
22277	21446	20,10	39,84
22320	22320	0,00	16,96
22464	22464	0,00	35,89
22623	22623	0,00	18,39
22667	20751	8,56	32,28
22743	22743	0,00	19,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mupirocin-Calcium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20781-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mupirocin-Calcium; Mupirocinum calcii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* 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 *Mupirocin-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	20781	40	1401556
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	21745	40	20141103
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454	40	20160504*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	21745 [†]	20
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Mupirocin-Calcium*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mupirocin-Calcium	14B03-B30-299165	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Mupirocin-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mupirocin-Calcium* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20781	20781	0,00	51,98
21745	22454	7,95	53,03
22454	22454	0,00	52,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Naloxonhydrochlorid Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20957-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naloxonhydrochlorid Dihydrat; Naloxoni hydrochloridum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13D22-N07	20957	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13L12-B03	21271	40	20140113
Audor	Naloxonhydrochlo...	AP 13501078 II N	22811	40	20160429

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12G19-N02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13D22-N07	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	14F20-B02-296077	2
Phönix	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15B06-B02-304421	1
Audor Pharma	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	AP13501078N	1

- 46 755 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* 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	71 498
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	7	0	46 748

Die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20957	20957	0,00	32,31
21271	20957	5,12	35,05
22811	20957	13,30	35,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naphazolinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20899-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinhydrochlorid; Naphazolini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* 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 *Naphazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinhydroc...	12375211	20899	40	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc...	12375211	21397	40	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc...	12375211	21398	40	20130108
Euro OTC	Naphazolinhydroc...	1407034-01	21623	40	AR-15-FG-007847-01
Euro OTC	Naphazolinhydroc...	1506015	21859	40	20150727*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	21397 [†]	20
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	21398 [†]	20
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	21623 [†]	20
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015	21859 [†]	20
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	22753	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 45 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	60494000113K27-N04	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1216203	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13A07-N06	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-295105	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-305291	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13K27-N04	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13k27-n04	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15071404	1
Phönix	Naphazolinhydrochlorid	586550002	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	9285103	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11/05-N02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081107	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081112	3
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	113031-01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11I05-N02	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11J13-N08	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12176203	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01o256/310	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1307020-02	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11N07	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	2275310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4309I-01885	1
Eurho/Phoenix	Naphazolinhydrochlorid	4413I-01885	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4509E-01885	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1206037	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375203	1

- 46 717 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 256 Chargen von 673 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 *Naphazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinhydrochlorid* 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	71 418
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	45	0	46 717

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 86,6667 %)

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
20899	21623	8,10	55,49
21397	21859	1,94	56,99
21398	21623	3,19	59,21
21623	21623	0,00	58,14
21859	21859	0,00	58,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naphazolinnitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20501-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinnitrat; Naphazolini nitras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* 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 *Naphazolinnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinnitrat	11K21-N24	20501	39	AR-13-FG-001230-01
Fagron	Naphazolinnitrat	12L10-N03	20846	40	20121217
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-287904	21808	40	20131129
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1512033	22302	40	20160126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 159 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 459 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Naphazolin	12J08-B40-287904	21808 [†]	20
Euro OTC	Naphazolin	1512033	22302 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Naphazolin*nitrat.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08B40-294166	1
Fagron	Naphazolin nitrat	21021304	1
Audor Pharma	Naphazolin nitrat	12I21-N05	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Naphazolin nitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolin nitrat* 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	71 459
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin nitrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2264 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20501	20501	0,00	56,51
20846	22302	5,54	54,06
21808	22302	3,28	62,37
22302	22302	0,00	63,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naproxen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22316-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naproxen; Naproxenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* 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 *Naproxen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	22316	30	AR-16-FG-008486-02
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	22327	30	20150703

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 558 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 54 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	22316 [†]	15
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	22327 [†]	15
Fagron	Naproxen	16B04-B09-321569	entfällt	24

- 73 898 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Naproxen*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Naproxen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naproxen* 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	71 558
Typ B	0	54	0	73 898
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 88,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22316	22316	0,00	42,16
22327	22316	0,81	41,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumacetat-Trihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20984-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetat trihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* 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 *Natriumacetat-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumacetat-Tr...	12316506	20984	40	1402111
Caelo	Natriumacetat-Tr...	13411404	21441	40	20140113
Euro OTC	Natriumacetat-Tr...	1507020	21861	40	0000010626

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Natriumacetat-Trihydrat	zu erfassen	20157	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	21441 [†]	20
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1507020	21861 [†]	20
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	163007	22760	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1608032	22802	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	1
Gehe	Natriumacetat-Trihydrat	13411412	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411418	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	10353017	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027202	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027203	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027211	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027217	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027228	1

- 46 745 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 277 Chargen von 673 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 *Natriumacetat-Trihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumacetat-Trihydrat* 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	71 498
Typ B	0	140	20	73 792
Typ C	0	17	0	46 745

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,5000 % (> 85,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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 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
20984	20984	0,00	34,15
21441	20984	2,84	33,95
21861	21861	0,00	36,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumalginat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20486-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumalginat; Natrii alginas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumalginat* 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 *Natriumalginat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumalginat	11K17-N12	20486	40	AR-13-FG-002913-01
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99-297091	21807	40	20140813

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumalginat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99-297091	21807 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Natriumalginat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumalginat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumalginat* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumalginat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20486	20486	0,00	29,52
21807	20486	16,66	31,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumascorbat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20520-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumascorbat; Natrii ascorbas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* 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 *Natriumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	05061206	20520	40	AR-13-FG-008606-01
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583	40	1411165
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21789	40	20140724
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853	40	0000010674

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865	40	20150706*
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946	40	20151102*
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304	40	20160120*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 240 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21789 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1604001	22524	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1607044	22690	40
Caelo	Natriumascorbat	162857	22761	40

- 73 712 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1210026-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	L1308005-01	2
Euro OTC	Natriumascorbat	12061407	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11081401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13031402	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13051406	1
Caelo	Natriumascorbat	14079404	1
Caelo	Natriumascorbat	15180505	1
Euro OTC	Natriumascorbat	4021401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11121301	1
Euro OTC	Natriumascorbat	7011405	1
Euro OTC	Natriumascorbat	16091301	1
Caelo	Natriumascorbat	27091302	1
Euro OTC	Natriumascorbat	20091303	1
Euro OTC	Natriumascorbat	28081304	1
Caelo	Natriumascorbat	L1210026-01	1

- 46 745 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 272 Chargen von 673 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 *Natriumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumascorbat* 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	71 338
Typ B	0	240	0	73 712
Typ C	0	17	0	46 745

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20520	20520	0,00	55,40
21583	21583	0,00	71,93
21789	21865	4,90	55,12
21853	21853	0,00	61,30
21865	21865	0,00	56,70
21946	21946	0,00	63,38
22304	22304	0,00	51,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumbenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20479-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumbenzoat; Natrii benzoas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* 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 *Natriumbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumbenzoat	10A08-N04	20479	40	AR-13-FG-003105-01
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	20752	40	20110923
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	21607	40	20130624
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	21713	40	20141021

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	21825	40	0000010378
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	22236	40	20151109*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	22363	40	20160225*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 240 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	90834189	20191	40
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	21607 [†]	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	21713 [†]	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	21825 [†]	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	22236 [†]	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	22363 [†]	20
Caelo	Natriumbenzoat	161371	22474	60
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005	22670	40

- 73 712 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 104 Spektren von 73 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	15044104	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019-01	3
Caelo	Natriumbenzoat	12158419	6
Caelo	Natriumbenzoat	14166714	1
Fagron	Natriumbenzoat	12H08-N06	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1304024-01	5
Euro OTC	Natriumbenzoat	1309027-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1307013-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178613	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178635	3
Caelo	Natriumbenzoat	13178643	1
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	1
Fagron	Natriumbenzoat	13H01-N02	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1404011-01	3
Fagron	Natriumbenzoat	13J27-B03	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	15044102	5
Phönix	Natriumbenzoat	1510044/01	1
Caelo	Natriumbenzoat	15135001	1
Caelo	Natriumbenzoat	15363401	4
Caelo	Natriumbenzoat	15363409	1
Fagron	Natriumbenzoat	1602020-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	24021501	1
EuRho	Natriumbenzoat	1112006-01	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1007019-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	11267007	2
Caelo	Natriumbenzoat	11346113	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-01	6
Phönix 18.09.12	Natriumbenzoat	1204011-01	2
Caelo	Natriumbenzoat	1209018-0	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158401	1
Anzag 19.11.2012	Natriumbenzoat	12158402	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158418	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158414	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-18	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158424	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158439	3
Fagron	Natriumbenzoat	1250	1
Fagron	Natriumbenzoat	12C05-N04	1
Fagron	Natriumbenzoat	12D02-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	12J23-N05	7
Fagron	Natriumbenzoat	12G04-N04	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	130402401	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178603	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178605	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178627	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	4
Caelo	Natriumbenzoat	17061306	1
Fagron	Natriumbenzoat	24011401	1
Fagron	Natriumbenzoat	1913A-01981	1

- 46 658 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 236 Chargen von 673 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 *Natriumbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumbenzoat* 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	71 338
Typ B	0	214	26	73 712
Typ C	0	98	6	46 658

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	89,1667 % (> 87,9167 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,2308 % (> 91,3462 %)

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
20479	20479	0,00	28,61
20752	22363	7,49	29,49
21607	22363	5,09	32,47
21713	22236	7,05	32,19
21825	21825	0,00	21,57
22236	22236	0,00	27,40
22363	22363	0,00	35,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20662-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcitrat; Natrii citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* 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 *Natriumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	20662	40	20120516
Caelo	Natriumcitrat	12045026	20918	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670	40	AR-15-FG-000405-01
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718	40	20140416

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778	40	20140424
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839	40	0000010492
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997	40	20151130*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 300 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-01	20652	40
Caelo	Natriumcitrat	12045008	20656	40
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670 [†]	20
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718 [†]	20
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778 [†]	20
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839 [†]	20
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997 [†]	20
Euro OTC	Natriumcitrat	1604030	22510	40
Caelo	Natriumcitrat	162179	22618	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040	22687	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 652 Spektren aus insgesamt 1797 Chargen von 615 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.

- 335 Spektren von 166 *Apo-Ident*-Kunden aus 122 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	13089317	5
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	7
Caelo	Natriumcitrat	14369407	10
Caelo	Natriumcitrat	14369413	6
Caelo	Natriumcitrat	14369406	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041-01	7
Caelo	Natriumcitrat	11219012	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017-01	5
Caelo	Natriumcitrat	12045008	5
Caelo	Natriumcitrat	11304311	5
Caelo	Natriumcitrat	12045011	4
Noweda	Natriumcitrat	1205026-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1211030-01	15
Caelo	Natriumcitrat	1234	4
Fagron	Natriumcitrat	13B28-N02	7
Caelo	Natriumcitrat	12897	1
Caelo	Natriumcitrat	13089335	4
Caelo	Natriumcitrat	14112502	14
Caelo	Natriumcitrat	14112517	6
Fagron	Natriumcitrat	14A13b02300395	1
Caelo	Natriumcitrat	12045016-3451311172	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089308	7
Euro OTC	Natriumcitrat	1311035-01	18
Caelo	Natriumcitrat	50815PMS01	1
Gatt-Koller	Natriumcitrat	1073/04121412	1
Caelo	Natriumcitrat	11081514	1
Caelo	Natriumcitrat	1107011-02	4
Fagron	Natriumcitrat	1161207	4
Fagron	Natriumcitrat	1176767	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-02	7
Caelo	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	3
Fagron	Natriumcitrat	12J26-N02	3
Caelo	Natriumcitrat	13089319	2
Caelo	Natriumcitrat	13089305	1
Caelo	Natriumcitrat	13089318	1
Caelo	Natriumcitrat	13089325	2
Caelo	Natriumcitrat	13089331	6
Caelo	Natriumcitrat	13089326	1
Caelo	Natriumcitrat	131103501	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	13089334	1
Caelo	Natriumcitrat	1389318	1
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	1
Fagron	Natriumcitrat	13E27-N12	1
Fagron	Natriumcitrat	13D09-N01	4
Euro OTC	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	1404033-01	8
Euro OTC	Natriumcitrat	140403301	3
Euro OTC	Natriumcitrat	14112014-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14112504	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1412014-01	6
Euro OTC	Natriumcitrat	14201401	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	4
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-300395	2
Euro OTC	Natriumcitrat	17061407	1
Caelo	Natriumcitrat	17081501	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2114M1900	1
Caelo	Natriumcitrat	220914PML01	1
Fagron	Natriumcitrat	712A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	70214PJK01	1
Caelo	Natriumcitrat	713A-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1004010-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-01	1
anzag,12.12.12	Natriumcitrat	1049088	1
Caelo	Natriumcitrat	11121303	1
Noweda	Natriumcitrat	11127001	1
Caelo	Natriumcitrat	11304305	1
Caelo	Natriumcitrat	11304312	2
Caelo	Natriumcitrat	1151351	1
Fagron	Natriumcitrat	11L05-N01	1
Phönix 19.12.2012	Natriumcitrat	12/10-N01	1
Caelo	Natriumcitrat	12045001	1
Caelo	Natriumcitrat	12045002	1
Caelo	Natriumcitrat	12045004	4
Caelo	Natriumcitrat	12045005	3
Caelo	Natriumcitrat	12045007	1
Caelo	Natriumcitrat	12045006	1
Caelo	Natriumcitrat	12045012	2
Caelo	Natriumcitrat	12045016	4
Caelo	Natriumcitrat	12045017	2
Caelo	Natriumcitrat	12045019	5
Erika apotheke	Natriumcitrat	12045020	1
Caelo	Natriumcitrat	12045021	1
Caelo	Natriumcitrat	12045024	3
Caelo	Natriumcitrat	12045026	9
Caelo	Natriumcitrat	121103001	1
Fagron	Natriumcitrat	12339502	1
Fagron	Natriumcitrat	12A05-N04	4
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	2
Fagron	Natriumcitrat	12I10-N01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1305001-01	9
anzag, 14.12.2012	Natriumcitrat	12110-N06	1
Caelo	Natriumcitrat	1308908	1
Caelo	Natriumcitrat	13089304	3
Caelo	Natriumcitrat	13089313	1
Caelo	Natriumcitrat	13089309	2
Caelo	Natriumcitrat	13089329	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1311025-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1413M-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	20200810-6	1
Caelo	Natriumcitrat	21121203	1
Euro OTC	Natriumcitrat	22101305	1
Caelo	Natriumcitrat	22131-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	24121301	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2903001-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	30111301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Natriumcitrat	4611M-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	3311E-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	31051202	1
Caelo	Natriumcitrat	49131-01900	1
Phönix Gotha	Natriumcitrat	52666276	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-3003955	1
Caelo	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	1
Caelo	Natriumcitrat	1204521	1

- 46 427 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 172 Chargen von 673 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 *Natriumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcitrat* 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	71 338
Typ B	0	300	0	73 652
Typ C	0	333	2	46 427

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,4030 % (> 98,5075 %)

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
20662	21997	3,71	42,54
20918	21670	5,20	42,45
21670	21670	0,00	41,96
21718	21670	3,18	42,17
21778	21670	3,20	42,30
21839	21839	0,00	42,76
21997	21997	0,00	43,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcyclamat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20917-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcyclamat; Natrii cyclamas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* 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 *Natriumcyclamat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	20917	40	1401418
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	21380	40	20120423

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	9350509	20137	60

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Natriumcyclamat	787/03100611	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	12105622	2
Caelo	Natriumcyclamat	11204205	1
Caelo	Natriumcyclamat	15201601	1
Caelo	Natriumcyclamat	10380915	2
anzag,13.12.12	Natriumcyclamat	12256803	2

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Natriumcyclamat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcyclamat* 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	71 538
Typ B	0	50	10	73 892
Typ C	0	8	1	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	83,3333 % (> 78,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20917	20917	0,00	81,29
21380	20917	13,28	81,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumedetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20937-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumedetat; Dinatrii edetas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* 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 *Natriumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	20937	40	1402193
Caelo	Natriumedetat	13142009	21362	40	20130524
Caelo	Natriumedetat	161364	22465	40	20160504*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 73 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Natriumedetat	10C10-N04	20190	40
Caelo	Natriumedetat	161364	22465 [†]	20
Caelo	Natriumedetat	15427714	entfällt	13

- 73 879 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 168 Spektren von 108 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumedetat	15116603	6
GEHE	Natriumedetat	11074702	2
Fagron	Natriumedetat	601EB174	1
Caelo	Natriumedetat	12181714	3
Caelo	Natriumedetat	12181711	11
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	6
Caelo	Natriumedetat	13142004	4
Caelo	Natriumedetat	13142008	8
Caelo	Natriumedetat	13/23-N03-3472312131	1
Caelo	Natriumedetat	13142002	4
Caelo	Natriumedetat	13142009	5
Caelo	Natriumedetat	13142014	1
Caelo	Natriumedetat	13142010	2
Caelo	Natriumedetat	13142015	5
Caelo	Natriumedetat	13142018	2
Caelo	Natriumedetat	13395007	3
phönix	Natriumedetat	13K19-B02-290051	3
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290052	3
Caelo	Natriumedetat	14270505	4
Caelo	Natriumedetat	2101414	1
Caelo	Natriumedetat	12181702	1
Caelo	Natriumedetat	12G25-N12	8
Fagron	Natriumedetat	13/23-N03	3
Phönix	Natriumedetat	13E15-B10	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	18
Fagron	Natriumedetat	13E15-B10-289034	1
Phönix	Natriumedetat	13G15-N03	5
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-289035	1
Fagron	Natriumedetat	13K-19-B02-290051	1
Fagron	Natriumedetat	13K19B02290051	1
Caelo	Natriumedetat	1427006	1
Caelo	Natriumedetat	14270506	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05	1
Caelo	Natriumedetat	15035604	4
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Sanacorp	Natriumedetat	1505603	1
Caelo	Natriumedetat	15116602	3
Caelo	Natriumedetat	15427704	1
Fagron	Natriumedetat	4114Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	601HA062	4
Fagron	Natriumedetat	813Q-01925	1
Caelo	Natriumedetat	11074611	1
Caelo	Natriumedetat	11074703	1
Cranach-Apotheke	Natriumedetat	11a31-no6	1
phönix, 19.12.2012	Natriumedetat	11L13-N02	1
Fagron	Natriumedetat	11L13-N02	1
Caelo	Natriumedetat	12181703	3
Caelo	Natriumedetat	12181704	1
Caelo	Natriumedetat	12181706	2
Caelo	Natriumedetat	12254507	3
Fagron	Natriumedetat	12E16-N04	2
Fagron	Natriumedetat	12g25-n12	1
Anzag, 24.10.2012	Natriumedetat	12G25-W12	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	1
Caelo	Natriumedetat	2913M1925	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-30773	1
Caelo	Natriumedetat	3211I-01925	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	601H1300	4
Fagron	Natriumedetat	12E12-N04	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-No5	1
Caelo	Natriumedetat	92159379	1

- 46 594 Spektren von 300 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 224 Chargen von 673 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 *Natriumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumedetat* 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	71 498
Typ B	0	73	0	73 879
Typ C	0	162	6	46 594

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 91,7808 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,4286 % (> 94,6429 %)

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
20937	20937	0,00	53,10
21362	20937	5,26	53,24
22465	22465	0,00	58,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	22602-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas natricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358708	22602	40	AR-16-FG-015095-01
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358709	22776	30	20151127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 548 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358708	22603	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* 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	71 548
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22602	22602	0,00	48,16
22776	22602	9,77	47,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriummolybdat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20362-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriummolybdat-Dihydrat; Natrii molybdaenicum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriummolybdat-Dihydrat* 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 *Natriummolybdat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L2809007V-02	20362	40	AR-13-FG-002915-01
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L1305049-01	21698	30	20130806
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L1305049-01	21717	40	20130806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummolybdat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 35 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummolybdat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	L1305049-01	21698 [†]	15
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	L1305049-01	21717 [†]	20

- 73 917 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriummolybdat-Dihydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	L1204020-01	1
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	L1305049-01	2
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihydrat	180910	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Natriummolybdat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriummolybdat-Dihydrat* 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	71 508
Typ B	0	35	0	73 917
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriummolybdat-Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 82,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20362	20362	0,00	54,93
21698	20362	8,39	50,53
21717	20362	9,45	50,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumsalicylat, gepulvert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21037-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat, gepulvert; Natrii salicylas plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* 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 *Natriumsalicylat, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumsalicylat...	12158307	21037	40	1403225
Caelo	Natriumsalicylat...	13140513	21689	40	20130531

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	10176004	20284	40
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	13140513	21689 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	102091210	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Natriumsalicylat, gepulvert	4853/11124512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Natriumsalicylat, gepulvert	12158309	1
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	18061305	1
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	13G08-N07	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Natriumsalicylat, gepulvert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumsalicylat, gepulvert* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	4	1	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
21037	21037	0,00	77,78
21689	21037	8,46	81,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumtetraborat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20179-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* 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 *Natriumtetraborat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumtetraborat	2905009-02	20179	40	AR-12-FG-002703-01
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438	40	1412042
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656	40	20140514
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854	40	0000010645
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235	40	20151118*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475	40	20160624*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 230 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	2905009-02	20179 [†]	10
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235 [†]	20
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1603043	22508	40
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22621	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036	22713	40

- 73 722 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumtetraborat	14310905	2
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	4
Caelo	Natriumtetraborat	1309032-01	2
Productos Quimicos	Natriumtetraborat	16000597	1
Caelo	Natriumtetraborat	21051402	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1402002-01	2
Euro OTC	Natriumtetraborat	1408006-01	2
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024-01	1
Fagron	Natriumtetraborat	12H09-N03	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1302034-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	130203401	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	13111207	1
Gatt-Koller / Phoenix	Natriumtetraborat	6187/01142114	1

- 46 741 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 275 Chargen von 673 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 *Natriumtetraborat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumtetraborat* 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	236	4	71 378
Typ B	0	221	9	73 722
Typ C	0	21	0	46 741

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* 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 % (> 99,9886 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,0870 % (> 94,7826 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20179	20179	0,00	44,58
21438	21438	0,00	44,66
21656	20179	6,40	45,76
21854	21854	0,00	45,65
22235	22235	0,00	44,87
22475	22475	0,00	46,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neomycinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20544-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Neomycinsulfat; Neomycini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* 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 *Neomycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Neomycinsulfat	11C13-N04	20544	40	20120320
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	21771	40	AR-15-FG-016582-01
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	21814	40	AR-15-FG-016581-01
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894	40	1604527

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961	40	20140418
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276	30	20130315
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381	30	20160212*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 358 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 355 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	20758	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	21771 [†]	20
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	21814 [†]	20
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894 [†]	20
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961 [†]	20
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276 [†]	15
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381 [†]	15
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	22389	40
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894SI	60
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961SI	60
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276SI	45

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 597 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 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.

- 163 Spektren von 89 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	16
Caelo	Neomycinsulfat	9105308	1
Caelo	Neomycinsulfat	9051402	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276410	2
Fagron	Neomycinsulfat	12H23-N04	6
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-01	10
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-02	11
phoenix 13.11.14	Neomycinsulfat	1303033-03	7
Land/Phönix	Neomycinsulfat	13062905	3
Caelo	Neomycinsulfat	13062908	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09N07	2
Caelo	Neomycinsulfat	13062922	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N07	11
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288069	3
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288073	3
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	3
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02294696	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-302519	1
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05	1
Euro/Phönix	Neomycinsulfat	1502004-01	5
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04314015	1
Noweda	Neomycinsulfat	15298902	2
Fagron	Neomycinsulfat	15J27-B07	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	16019046-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122601	1
Gehe	Neomycinsulfat	194A-01926	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	G73890	1
Caelo	Neomycinsulfat	563313062905	1
Caelo	Neomycinsulfat	9105316	1
Caelo	Neomycinsulfat	10157505	6
Fagron	Neomycinsulfat	10121-N01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Neomycinsulfat	11/19-N14	6
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-01	2
Alliance Healthcare	Neomycinsulfat	1102043-03	9
Fagron	Neomycinsulfat	11C21-N10	2
Caelo	Neomycinsulfat	12175401	5
Caelo	Neomycinsulfat	12276405	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Neomycinsulfat	12C13-N04	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Neomycinsulfat	12H20-N04	1
Fagron	Neomycinsulfat	12I19-N14	1
phnoix	Neomycinsulfat	130303301	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	8
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N06	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N070129/340	1
Gehe	Neomycinsulfat	183360-0009	1
Caelo	Neomycinsulfat	24111203	1

- 46 599 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 235 Chargen von 673 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 *Neomycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neomycinsulfat* 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	260	0	71 358
Typ B	0	313	42	73 597
Typ C	0	155	8	46 599

Die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	88,1690 % (> 87,3239 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,0920 % (> 93,2515 %)

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
20544	21894	11,04	24,79
21771	21771	0,00	22,43
21814	21814	0,00	20,12
21894	21894	0,00	34,62
21961	21771	6,30	25,38
22276	21814	4,03	17,48
22381	22381	0,00	32,91

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neostigminbromid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20717-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Neostigminbromid; Neostigmini bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* 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 *Neostigminbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	10144105	20717	40	20100616
Caelo	Neostigminbromid	12172304	20990	40	1403163
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816	40	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919	40	20151002
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI	40	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI	40	20151002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816 [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919 [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neostigminbromid	13177203	2
Caelo	Neostigminbromid	13177206	3
Caelo	Neostigminbromid	131772303A	1
Caelo	Neostigminbromid	131772303B	1
Gehe	Neostigminbromid	12172301	2
Caelo	Neostigminbromid	14256802	1
Caelo	Neostigminbromid	12172304	1
Gehe	Neostigminbromid	12172307	1
Gehe	Neostigminbromid	13177201	1

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Neostigminbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neostigminbromid* 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	71 378
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	13	0	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20717	20990	4,47	59,82
20990	20990	0,00	59,36
21816	21816	0,00	52,57
21919	21816	6,06	57,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nichtionische emulgierende Alkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20467-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alchoholes emulsificantes nonionici

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* 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 *Nichtionische emulgierende Alkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Nichtionische em...	00267575	20467	40	20111123
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21069	40	1405257
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21524	40	20140116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	238393	20183	50
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	162231	22745	40

- 73 862 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nichtionische emulgierende A...	278281	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	284009	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	292319	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	267575	3
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	12254402	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	21091302	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	274059	1

- 46 751 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Nichtionische emulgierende Alkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nichtionische emulgierende Alkohole* 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	71 498
Typ B	0	90	0	73 862
Typ C	0	11	0	46 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20467	21069	13,61	34,40
21069	21069	0,00	27,34
21524	21069	8,99	24,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20335-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinamid; Nicotinoylamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* 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 *Nicotinamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nicotinamid	10L21-N09	20335	40	AR-12-FG-009255-01
Caelo	Nicotinamid	13097506	21364	40	20130416
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643	40	20131121
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251	40	20151203*
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374	40	20160210*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Nicotinamid	L11060228	20388	40
Caelo	Nicotinamid	11001803	20399	40
Euro OTC	Nicotinamid	1003025-03	20407	40
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	20577	40
Caelo	Nicotinamid	11001809	20647	40
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643 [†]	20
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251 [†]	20
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374 [†]	20
Caelo	Nicotinamid	161136	22434	60
Caelo	Nicotinamid	161136	22625	40

- 73 592 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 32 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nicotinamid	11401052	1
Phoenix	Nicotinamid	1211031-02	2
Fagron	Nicotinamid	12J02-B03	1
Caelo	Nicotinamid	13097504	1
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	131002501	1
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1503024-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1511010-01	1
Fagron	Nicotinamid	L14020084	1
Fagron	Nicotinamid	10L21-N09	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Nicotinamid	1106044-01	3
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-02	1
Euro OTC	Nicotinamid	11208021	1
Euro OTC	Nicotinamid	1211031-01	2
Noweda	Nicotinamid	12133403	3
Caelo	Nicotinamid	12268302	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	221406112411	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	4456/10104110	1

- 46 730 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 268 Chargen von 673 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 *Nicotinamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinamid* 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	71 418
Typ B	0	347	13	73 592
Typ C	0	31	1	46 730

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	96,3889 % (> 95,5556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	96,8750 % (> 87,5000 %)

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
20335	20335	0,00	76,45
21364	22374	6,02	76,16
21643	22374	2,14	76,12
22251	22251	0,00	76,30
22374	22374	0,00	76,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20383-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinsäure; Acidum nicotinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* 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 *Nicotinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nicotinsäure	L10070324	20383	40	AR-13-FG-000246-01
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692	40	AR-15-FG-008938-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09	1
AppliChem	Nicotinsäure	2Q006387	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Nicotinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinsäure* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20383	20383	0,00	85,74
21692	21692	0,00	87,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nitrofurantoin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20698-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nitrofurantoin; Nitrofurantoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* 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 *Nitrofurantoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	20698	40	1401461
Fagron	Nitrofurantoin	11K-21-N23	20836	40	20111128
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	20837	40	20120417
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	21091	40	20130304

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nitrofurantoin	11I07-N11	21273	40	20110829
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	22257	40	AR-16-FG-003763-01
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	22322	40	20151028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Nitrofurantoin	14G25-B04-296785	21693	60
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	22257 [†]	20
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	22322 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nitrofurantoin	71/14	1
Fagron	Nitrofurantoin	3071403	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06	1
Fagron	Nitrofurantoin	11F07-N06	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-313939	1
Fagron	Nitrofurantoin	13A08-N01	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	1
Fagron	Nitrofurantoin	201203080296	1
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Nitrofurantoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nitrofurantoin* 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	71 338
Typ B	0	40	60	73 852
Typ C	0	7	2	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	40,0000 % (> 37,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20698	20698	0,00	70,62
20836	20698	8,33	69,38
20837	20698	6,92	69,11
21091	22257	11,65	86,96
21273	20698	12,12	70,21
22257	22257	0,00	81,39
22322	22257	3,28	80,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Norethisteronacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20797-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* 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 *Norethisteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Norethisteronace...	12L14-N03	20797	40	1401558
Euro OTC	Norethisteronace...	1306033-01	21627	40	1511684

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	11C10-N03	20230	40
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-01	21627 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Norethisteronacetat	13J08-N04	3
Fagron	Norethisteronacetat	23071509	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	10L22-N01	1
Fagron	Norethisteronacetat	11H22-N03	2
Fagron	Norethisteronacetat	13D19-No6	1
Fagron	Norethisteronacetat	12C06-N10	2
Fagron	Norethisteronacetat	22061206	1

- 46 751 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Norethisteronacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Norethisteronacetat* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	11	0	46 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20797	20797	0,00	15,75
21627	21627	0,00	10,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Octenidindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20759-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Octenidindihydrochlorid; Octenidini dihydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* 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 *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro...	12115202	20759	40	20120511
Caelo	Octenidindihydro...	13071407	20988	40	1407345
Caelo	Octenidindihydro...	13166806	21331	40	20130718
Caelo	Octenidindihydro...	15275502	21888	40	20150910
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947	40	1604116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	21888 [†]	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	21947 [†]	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	160330	22485	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	21888SI	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	21947SI	60

- 73 732 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Löwen City-Apotheke Bar...	Octenidindihydrochlorid	2042015	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166808	2
Apomix/Noweda	Octenidindihydrochlorid	13166813	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166810	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006202	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006207	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275503	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356603	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032803	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356703	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032909	1

- 46 746 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Octenidindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Octenidindihydrochlorid* 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	71 418
Typ B	0	220	0	73 732
Typ C	0	15	1	46 746

Die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20759	20988	4,97	32,01
20988	20988	0,00	32,13
21331	21947	6,00	33,85
21888	21947	4,08	51,46
21947	21947	0,00	44,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ofloxacin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 21047-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ofloxacin; Ofloxacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* 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 *Ofloxacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21047	40	1403155
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21052	40	20130123
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811	40	20130123
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918	40	20151006

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811 [†]	20
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918 [†]	20
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811SI	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918SI	60

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Ofloxacin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Oxfloxacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxfloxacin* 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	71 458
Typ B	0	149	11	73 792
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxfloxacin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	93,1250 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21047	21047	0,00	27,65
21052	21047	2,60	26,46
21811	21047	21,47	40,43
21918	21047	20,47	38,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Omeprazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21098-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* 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 *Omeprazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Molekular	Omeprazol	150908	21098	40	1405656
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21787	40	1507407
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21796	40	20140228
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	22284	40	20140528

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Inresa	Omeprazol	0PFP14017	21787 [†]	20
Inresa	Omeprazol	0PFP14017	21796 [†]	20
Inresa	Omeprazol	0PFP14017	22284 [†]	20
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22740	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Omeprazol*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Omeprazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Omeprazol* 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	71 458
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21098	21098	0,00	49,56
21787	21787	0,00	50,76
21796	21098	2,97	48,34
22284	21787	3,63	49,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ornithinaspartat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20842-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinaspartat; Ornithinum asparticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* 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 *Ornithinaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	20842	40	1402571
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694	30	1506279
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710	40	1506280
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22600	40	20141110

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 468 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 115 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1107045-01	20439	40
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694 [†]	15
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710 [†]	20
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22599	40

- 73 837 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ornithinaspartat	1501049-01	1
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	2
Euro OTC	Ornithinaspartat	L-1304034-01	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Ornithinaspartat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinaspartat* 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	150	0	71 468
Typ B	0	75	40	73 837
Typ C	0	1	3	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	65,2174 % (> 62,6087 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20842	20842	0,00	70,95
21694	21694	0,00	40,17
21710	21710	0,00	37,08
22600	21710	11,71	36,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ornithinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20389-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinhydrochlorid; Ornithinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* 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 *Ornithinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinhydrochl...	L11050156	20389	40	20110519
Fagron	Ornithinhydrochl...	13A03-N05	20967	40	1403094
Euro OTC	Ornithinhydrochl...	1307028-01	21622	80	20130813
Euro OTC	Ornithinhydrochl...	1605011	22573	40	20160601*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1307028-01	21622 [†]	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13/23-No5	1
unbekannt	Ornithinhydrochlorid	15000639	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	15A13-B03	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13A03-N05	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Ornithinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinhydrochlorid* 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	71 418
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20389	20967	6,57	65,37
20967	20967	0,00	64,96
21622	20967	2,90	64,73
22573	22573	0,00	65,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxalsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20458-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Oxalsäure; Acidum oxalicum cryst.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* 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 *Oxalsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxalsäure	11372701	20458	40	20120112
Caelo	Oxalsäure	13353901	21042	40	20131029
Caelo	Oxalsäure	12212410	21066	40	1403223
Caelo	Oxalsäure	12147007	21068	40	1405523
Caelo	Oxalsäure	13353918	21774	40	20131029

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxalsäure	11098216	20462	40
Caelo	Oxalsäure	13353905	21453	60
Caelo	Oxalsäure	13353918	21774 [†]	20
Caelo	Oxalsäure	160502	22487	60
Caelo	Oxalsäure	153999	22488	60

- 73 712 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Oxalsäure	12212402	1
Caelo	Oxalsäure	12212406	1
Caelo	Oxalsäure	10383104	1
Caelo	Oxalsäure	12212407	1
Caelo	Oxalsäure	12212411	1
Caelo	Oxalsäure	13195408	1
Caelo	Oxalsäure	13195414	1
Caelo	Oxalsäure	13353901	1
Caelo	Oxalsäure	13353905	1
Caelo	Oxalsäure	13353907	1
Caelo	Oxalsäure	13353910	1
Caelo	Oxalsäure	13353915	1
sanacorp	Oxalsäure	11098213	1
Caelo	Oxalsäure	12147010	1

- 46 747 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 274 Chargen von 673 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 *Oxalsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxalsäure* 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	71 418
Typ B	0	217	23	73 712
Typ C	0	15	0	46 747

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	90,4167 % (> 89,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20458	21066	4,27	67,77
21042	21066	4,31	75,97
21066	21066	0,00	69,38
21068	21068	0,00	45,00
21774	21066	3,04	73,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybuprocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20958-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybuprocainhydrochlorid; Oxybuprocaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* 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 *Oxybuprocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybuprocainhydr...	13D16-N12	20958	40	1402060
Fagron	Oxybuprocainhydr...	13J24-B07-295015	21799	40	AR-15-FG-014812-02
Fagron	Oxybuprocainhydr...	15A26-B07-306787	21922	40	20150203

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Oxybuprocainhydrochlorid	zu erfassen	20159	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	21799 [†]	20
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	21922 [†]	20
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	21799SI	60
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	21922SI	60

- 73 752 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13C01-N01	4
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13H13-N050001/18	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	12L19N01	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13h13-n05	2
Klenk	Oxybuprocainhydrochlorid	3613M-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	3613N-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	4612M-03639	2

- 46 750 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Oxybuprocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybuprocainhydrochlorid* 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	71 498
Typ B	0	156	44	73 752
Typ C	0	10	2	46 750

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	78,0000 % (> 76,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20958	20958	0,00	20,06
21799	21799	0,00	17,40
21922	20958	9,19	19,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybutyninhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20565-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybutyninhydrochlorid; Oxybutynini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* 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 *Oxybutyninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybutyninhydroc...	12D24-N07	20565	80	1402305
Fagron	Oxybutyninhydroc...	13H26-B03-290572	21543	40	AR-15-FG-002173-01
Fagron	Oxybutyninhydroc...	14A29-B09-293841	21704	30	20140227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 468 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 75 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-290572	21543 [†]	20
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-293841	21704 [†]	15
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03-312059	22732	40

- 73 877 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Oxybutyninhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300207	1

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Oxybutyninhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybutyninhydrochlorid* 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	150	0	71 468
Typ B	0	75	0	73 877
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20565	20565	0,00	21,74
21543	21543	0,00	21,79
21704	21543	3,34	21,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxytetracyclinydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20090-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxytetracyclinydrochlorid; Oxytetracyclini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinydrochlorid* 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 *Oxytetracyclinydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxytetracycliny...	12130001	20847	40	20120530
Fagron	Oxytetracycliny...	13D08-N11	20848	60	20110131
Caelo	Oxytetracycliny...	12328103	21039	40	20121214
Euro OTC	Oxytetracycliny...	1306022-02	21600	40	1507542

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1506037	21836	40	20150721*
Fagron	Oxytetracyclinhy...	15D29-B99-309066	21915	40	20150522
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1506037	21999	40	20150721*
Caelo	Oxytetracyclinhy...	16077002	22503	40	AR-16-FG-011460-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025	22546	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025-01	22658	40	AR-16-FG-014422-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025	22669	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025-02	22839	40	20161021

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 118 Spektren aus insgesamt 1479 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	20847 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	21600 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	21836 [†]	20
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-309066	21915 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	21999 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	22846	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73812 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 164 Spektren von 78 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	5041402	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	16
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12091405	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	15
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-03	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	3
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290732	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301465	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	6
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	4
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128003	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128004	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301464	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060108	1
Caesar&Loretz GmbH	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15051507	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603702	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-03	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077001	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	3-45703A	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	28011505	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	4-49732A-2	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	513E-02865	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1011045-01	3
Spangropharm	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	11
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-61	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336509	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336510	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	12050-28	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	12
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502801	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502802	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205222-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	2
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1232814	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	8
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	8
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12g10-n04	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	4
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-29073	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	21021305	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	2-28230A	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	C22H25CIN209	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	700116	1

- 46 598 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 235 Chargen von 673 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 *Oxytetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxytetracyclinhydrochlorid* 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	500	0	71 118
Typ B	0	140	0	73 812
Typ C	0	126	38	46 598

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	76,8293 % (> 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
20847	21999	7,87	34,57
20848	21836	11,90	33,65
21039	21600	6,68	36,99
21600	21600	0,00	37,59
21836	21836	0,00	32,84
21915	21836	15,80	33,84
21999	21999	0,00	36,18
22503	22503	0,00	32,65
22546	22546	0,00	30,17
22658	22658	0,00	30,93
22669	22669	0,00	32,46
22839	22503	15,02	34,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Palmitoylascorbinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21053-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmitoylascorbinsäure; Ascorbylis palmitas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* 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 *Palmitoylascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Palmitoylascorbi...	13K04-N01	21053	40	1403226
Fagron	Palmitoylascorbi...	13C06-B40-291206	21665	40	20140306
Fagron	Palmitoylascorbi...	15F01-B99-309774	21851	40	20150615

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	21665 [†]	20
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-309774	21851 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74962	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	77773	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	14I03-N01	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	2
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	85532	1
PHOENIX 30.06.2014	Palmitoylascorbinsäure	UQ21206229	1

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 278 Chargen von 673 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 *Palmitoylascorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmitoylascorbinsäure* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	11	2	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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 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
21053	21053	0,00	61,81
21665	21053	12,92	54,81
21851	21053	14,87	54,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pankreas-Pulver**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20976-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pankreas-Pulver; Pancreatis pulvis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* 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 *Pankreas-Pulver* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pankreas-Pulver	13118902	20976	40	1402190
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481	40	20131218
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	22482	40	20160527*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pankreas-Pulver	10327501	20234	40
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481 [†]	20
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	22482 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Pankreas-Pulver*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Pankreas-Pulver* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pankreas-Pulver* 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	71 498
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20976	20976	0,00	43,43
21481	20976	13,83	40,67
22482	22482	0,00	36,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Papaverinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20481-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Papaverinhydrochlorid; Papaverini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* 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 *Papaverinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Papaverinhydroch...	11L05-N10	20481	40	AR-13-FG-001229-01
Caelo	Papaverinhydroch...	13324310	21735	40	20130920

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	9157221	20227	40
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324310	21735 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12316105	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	13324306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GATT-KOLLER/PHOENIX	Papaverinhydrochlorid	2927/07131314	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	9157221	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166112	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	12166101	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324307	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	91964419	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	B:09157221	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Papaverinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Papaverinhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20481	20481	0,00	45,13
21735	20481	14,96	52,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Paracetamol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20972-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Paracetamol; Paracetamolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* 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 *Paracetamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	20972	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	20973	40	1402296
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	20974	40	1402297
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598	40	20120123
Caelo	Paracetamol	15075706	22608	40	20150424

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Paracetamol	zu erfassen	20160	40
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Paracetamol	10325020	1
Caelo	Paracetamol	11300120	3
Caelo	Paracetamol	12G23-N04	1
Caelo	Paracetamol	13082005	1
Caelo	Paracetamol	13082008	1
Caelo	Paracetamol	13082010	3
Caelo	Paracetamol	13082011	1
Caelo	Paracetamol	13B05-N04	1
Caelo	Paracetamol	15075704	4
Caelo	Paracetamol	15245901	1
Caelo	Paracetamol	15245902	1
Caelo	Paracetamol	10065102	1
Caelo	Paracetamol	10325017	1
Caelo	Paracetamol	10325018	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-01	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	1
Caelo	Paracetamol	11300108	1
Caelo	Paracetamol	11300113	2

- 46 734 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 268 Chargen von 673 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 *Paracetamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Paracetamol* 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	71 418
Typ B	0	45	15	73 892
Typ C	0	20	8	46 734

Die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	75,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	71,4286 % (> 60,7143 %)

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
20972	20972	0,00	65,79
20973	20973	0,00	71,10
20974	20974	0,00	58,53
21598	20972	2,32	70,47
22608	20973	15,74	63,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Patentblau V, E131**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20469-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Patentblau V, E131

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131* 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 *Patentblau V, E131* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Patentblau V, E131	11138401	20469	40	AR-13-FG-002961-01
Caelo	Patentblau V, E131	12364206	21384	40	1508043
Caelo	Patentblau V, E131	12364206	21385	40	20130110
Caelo	Patentblau V, E131	13351803	21695	40	20131114
Caelo	Patentblau V, E131	13351807	22387	40	20131114

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Patentblau V, E131	10379902	20209	40
Caelo	Patentblau V, E131	13351803	21695 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Patentblau V, E131	11305303	3
Caelo	Patentblau V, E131	12364206	4
Noweda	Patentblau V, E131	10273001	1
Caelo	Patentblau V, E131	13351808	1
Noweda	Patentblau V, E131	11138402	1
Caelo	Patentblau V, E131	11305302	1
Caelo	Patentblau V, E131	CH:002/0913	1
Caelo	Patentblau V, E131	12364202	1
Caelo	Patentblau V, E131	12364204	1

- 46 748 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Patentblau V, E131* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patentblau V, E131* 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	71 418
Typ B	0	20	40	73 892
Typ C	0	11	3	46 748

Die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	33,3333 % (> 28,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20469	20469	0,00	106,76
21384	21384	0,00	87,68
21385	21384	1,19	88,16
21695	20469	19,70	101,67
22387	20469	31,25	105,75

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 22532-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenazon; Phenazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* 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 *Phenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22532	40	AR-16-FG-011360-01
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22720	40	20130814

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Phenazon	15415101	22576	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Phenazon*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Phenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenazon* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22532	22532	0,00	41,70
22720	22532	4,19	39,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pheniraminmaleat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20694-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Pheniramin maleas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* 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 *Pheniraminmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pheniraminmaleat	12200502	20694	40	1401559
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-02	20756	40	20111122
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	20928	40	20130530

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pheniraminmaleat	15172702	22790	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1209032-01	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352602	1
Cealo	Pheniraminmaleat	12352608	1
Supriya LifeScience Ltd. . .	Pheniraminmaleat	14C25-B01	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-295293	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Supriya LifeScience Ltd. . .	Pheniraminmaleat	SLL/P/1213063	1
Caelo	Pheniraminmaleat	9276210	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12I06-N02	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12L04-N05	2
Fagron	Pheniraminmaleat	32/06-N02	1

- 46 751 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 278 Chargen von 673 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 *Pheniraminmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pheniraminmaleat* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	11	0	46 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20694	20694	0,00	46,96
20756	20694	17,02	55,05
20928	20694	8,51	45,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylbutazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20447-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenylbutazon; Phenylbutazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* 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 *Phenylbutazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Phenylbutazon	102629010	20447	40	AR-12-FG-009256-01
Caelo	Phenylbutazon	14057202	21379	40	20140321
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605	40	AR-15-FG-005687-01
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855	40	0000010637

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605 [†]	20
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855 [†]	20
Caelo	Phenylbutazon	161121	22471	60
Euro OTC	Phenylbutazon	1604033	22563	40

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 *Phenylbutazon*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylbutazon	11H26-N02	1
Caelo	Phenylbutazon	10262901	1

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Phenylbutazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylbutazon* 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	71 458
Typ B	0	140	0	73 812
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20447	20447	0,00	42,58

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21379	21855	3,85	44,91
21605	21605	0,00	43,17
21855	21855	0,00	43,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylephrinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20567-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenylephrinhydrochlorid; Phenylephrini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* 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 *Phenylephrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenylephrinhydr...	11L22-N10	20567	40	1406058
Fagron	Phenylephrinhydr...	11L22-N10	20594	40	20120105
Fagron	Phenylephrinhydr...	12J19-B40-288254	21051	40	20131210
Fagron	Phenylephrinhydr...	14H13-B02-308438	21960	40	AR-16-FG-008920-01
Fagron	Phenylephrinhydr...	16A20-B07-317987	22388	40	AR-16-FG-013385-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	21960 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 30 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	10091504	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12J19-B40-288253	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293844	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299814	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299816	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-309892	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	1021402	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08-316796	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12C08-N17	1
Noweda	Phenylephrinhydrochlorid	12F01-N20	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12g19-n04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12G19-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13a03-n09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13A03-N09	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13B14-N03	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13D09-N02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13G10-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	CH12F01-N20	1

- 46 732 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 270 Chargen von 673 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 *Phenylephrinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylephrinhydrochlorid* 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	71 418
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	29	1	46 732

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	96,6667 % (> 86,6667 %)

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
20567	20567	0,00	28,90
20594	20567	7,83	28,70
21051	21960	2,38	28,93
21960	21960	0,00	29,65
22388	22388	0,00	28,44

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenytoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20949-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenytoin; Phenytoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* 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 *Phenytoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	20949	40	1401380
Fagron	Phenytoin	15E12-B05-312661	22271	30	20150519

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 548 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 55 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	20678	40
Fagron	Phenytoin	15E12-B05-312661	22271 [†]	15

- 73 897 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Phenytoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenytoin	12C27N13	1
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	1
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Phenytoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenytoin* 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	71 548
Typ B	0	55	0	73 897
Typ C	0	2	1	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 89,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20949	20949	0,00	84,87
22271	20949	6,04	86,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pilocarpinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21519-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pilocarpinhydrochlorid; Pilocarpini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* 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 *Pilocarpinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pilocarpinhydroc...	12217319	21518	40	20120806
Caelo	Pilocarpinhydroc...	12217319	21519	40	1501660
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1305044-01	21629	40	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1603047	22553	40	20160429*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pilocarpinhydroc...	12217319	21518SI	40	20120806
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1305044-01	21629SI	40	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1603047	22553SI	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 338 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	9234907	20105	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518 [†]	20
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21519 [†]	20
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	21629 [†]	20
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518SI [†]	20
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	21629SI [†]	20

- 73 812 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 25 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217316	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	5
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	2
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	13H24-N03	1
Leyhs	Pilocarpinhydrochlorid	15198701	1
Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	10CD04	1
Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	11037801	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1116190	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-02	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217307	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12K07-N09	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	2211112032607	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	2909041V-02	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	25051303	1

- 46 737 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 270 Chargen von 673 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 *Pilocarpinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pilocarpinhydrochlorid* 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	71 338
Typ B	0	140	0	73 812
Typ C	0	24	1	46 737

Die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21518	21519	15,11	44,18
21519	21519	0,00	37,92
21629	21519	5,63	39,91
22553	22553	0,00	34,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Poloxamer 407**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20540-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Poloxamer 407

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* 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 *Poloxamer 407* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Poloxamer 407	12044205	20540	40	20120224
Caelo	Poloxamer 407	14196101	21652	40	AR-14-FG-013090-01
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	21726	40	20140806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	12044205	20568	40
Caelo	Poloxamer 407	12044202	20607	40
Caelo	Poloxamer 407	14196101	21652 [†]	20
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	21726 [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	12286806	1
Caelo	Poloxamer 407	13133203	2
Caelo	Poloxamer 407	13133207	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Caelo	Poloxamer 407	14196101	2
Caelo	Poloxamer 407	14196108	3
Caelo	Poloxamer 407	14359501	1
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	15183102	1
Caelo	Poloxamer 407	15397802	2
Phonix	Poloxamer 407	12/13-N10	1
Caelo	Poloxamer 407	12286801	2
Fagron	Poloxamer 407	12K23-N03	1
Caelo	Poloxamer 407	12286805	1
Caelo	Poloxamer 407	13133201	2

- 46 740 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 273 Chargen von 673 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 *Poloxamer 407* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Poloxamer 407* 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	71 498
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	20	2	46 740

Die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	90,9091 % (> 77,2727 %)

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
20540	21652	8,52	32,19
21652	21652	0,00	34,23
21726	21652	4,20	34,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Polymyxin-B-sulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20853-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Polymyxin-B-sulfat; Polymyxini B sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* 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 *Polymyxin-B-sulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	20853	40	1402691
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094	39	20130829
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	21258	40	1410347
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	21329	40	1411033

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584	40	20130612
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595	40	AR-15-FG-001516-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957	40	20140708
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980	40	AR-16-FG-005387-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323	40	20150902
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451	40	20160318*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016	22542	40	20160509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 439 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 179 Spektren aus insgesamt 1478 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 236 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Polymyxin-B-sulfat	zu erfassen	20156	35
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	20904	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13E06-N12	20912	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094 [†]	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584 [†]	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595 [†]	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957 [†]	20
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980 [†]	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323 [†]	20
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451 [†]	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B*

- 73 716 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	11091419	1
Rondell Apotheke	Polymyxin-B-sulfat	121161	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13/13-N05	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	1
Großhandel	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	2
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	130403302	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1304033-03	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13G05-N06	2
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287953	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	23051502	1
Anzag	Polymyxin-B-sulfat	11K28-N07	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	3
Alliance Healthcare	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	5
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12D05-N01	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	25101201	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-01	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G25-N06	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-87953	1

- 46 731 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 268 Chargen von 673 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 *Polymyxin-B-sulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polymyxin-B-sulfat* 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.

zuzurechnen.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	439	0	71 179
Typ B	0	197	39	73 716
Typ C	0	24	7	46 731

Die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,6333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	83,4746 % (> 82,2034 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	77,4194 % (> 67,7419 %)

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
20853	20853	0,00	21,17
21094	21980	2,79	25,61
21258	21258	0,00	22,90
21329	21329	0,00	22,45
21584	21980	3,59	24,76
21595	21595	0,00	24,58
21957	21329	11,96	26,61
21980	21980	0,00	23,87
22323	21980	7,01	25,69
22451	22451	0,00	32,95
22542	22542	0,00	20,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Povidon 25, löslich**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20684-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Povidon 25, löslich; Povidonum 25, solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* 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 *Povidon 25, löslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon 25, lösl. ...	12032714	20684	40	1402437
Fagron	Povidon 25, lösl. ...	12E22-N05	20770	40	1411537
Caelo	Povidon 25, lösl. ...	14142103	21378	40	AR-15-FG-000596-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Povidon 25, löslich	12B07-N04	20559	40
Fagron	Povidon 25, löslich	12B07-N04	20635	40
Fagron	Povidon 25, löslich	13J21-N02	22731	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	14142109	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14142103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14207508	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	14207511	4
Caelo	Povidon 25, löslich	14207515	1
Caelo	Povidon 25, löslich	12376301	1
Caelo	Povidon 25, löslich	13323407	2

- 46 747 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Povidon 25, löslich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon 25, löslich* 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	71 498
Typ B	0	0	120	73 832
Typ C	0	15	0	46 747

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20684	20684	0,00	18,72
20770	20770	0,00	20,34
21378	21378	0,00	17,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Povidon-Iod**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20472-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Povidon-Iod; Povidonum iodinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* 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 *Povidon-Iod* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	10090618	20472	40	AR-13-FG-002960-01
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466	40	20131021
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777	40	20150211
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908	40	20150918*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon-Iod	10090613	20202	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	21073	40
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466 [†]	20
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777 [†]	20
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908 [†]	20
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	22675	40

- 73 772 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 36 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon-Iod	11168607	1
Stumpf	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	12153106	1
Herbasinica	Povidon-Iod	10090619	1
Phönix	Povidon-Iod	1110013-02	8
Caelo	Povidon-Iod	12072605	1
Caelo	Povidon-Iod	12153110	2
Caelo	Povidon-Iod	12153116	1
Caelo	Povidon-Iod	12153119	2
Euro OTC	Povidon-Iod	130901001	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1401029-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1407032-01	3
Caelo	Povidon-Iod	14195810	1
Caelo	Povidon-Iod	14195813	2
Euroo/Sana	Povidon-Iod	1501029-01	3
Euroo/Phoenix	Povidon-Iod	G3115BPZ0	1
Caelo	Povidon-Iod	15121402	1
Euro OTC	Povidon-Iod	110013-02	1
Euro OTC	Povidon-Iod	111001302	1
Caelo	Povidon-Iod	19061302	1
Noweda	Povidon-Iod	G0354BPZ0	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1005049-02	1

- 46 726 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 267 Chargen von 673 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 *Povidon-Iod* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon-Iod* 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	71 458
Typ B	0	180	0	73 772
Typ C	0	32	4	46 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	88,8889 % (> 80,5556 %)

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
20472	20472	0,00	22,37
21466	21908	6,00	23,42
21777	21908	5,65	20,10
21908	21908	0,00	22,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prasteron**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20703-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prasteron; Prasteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* 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 *Prasteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	20703	40	1404310
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	20960	40	1404309
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824	40	20150629*
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917	40	20150814
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506	30	20160301*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 428 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prasteron	10L22-N12	20445	40
Fagron	Prasteron	10L22-N12	20527	40
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824 [†]	20
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917 [†]	20
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824SI	60
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917SI	60
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506SI	40

- 73 672 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 51 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Prasteron	10050051/1P	1
Fagron	Prasteron	14H12-B05-297727	2
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	1
Euro OTC	Prasteron	1409004-01	3
Audor Pharma	Prasteron	AP11040002P	3
Euro OTC	Prasteron	2081302	1
Euro OTC	Prasteron	4091511	1
Fagron	Prasteron	12C26-N09	1
Nachprüfung	Prasteron	120022	1
Fagron	Prasteron	12G04-N19	3
Fagron	Prasteron	12K30-N06	2
Euro OTC	Prasteron	1306021-01	4
Euro OTC	Prasteron	1311002-01	2
Fagron	Prasteron	13J10-B02	1
Euro OTC	Prasteron	1401040-01	2
Caelo	Prasteron	1412028-01	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02	1
Fagron	Prasteron	14C18-Bo2-293603	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293606	1
Fagron	Prasteron	14J21-B03-303458	1
Euro OTC	Prasteron	1506011-01	1
Fagron	Prasteron	19061304	1
Haihang	Prasteron	20130507	1
Haihang Industry	Prasteron	20130816	4
Euro OTC	Prasteron	22021306	1
Euro OTC	Prasteron	26031506	1
Euro OTC	Prasteron	30041509	1
Fagron	Prasteron	7013260004	1
Fagron	Prasteron	L14050137	1
NWM Shandong Northwest ...	Prasteron	PST151207	1
Caelo	Prasteron	T03-04	1
Euro OTC	Prasteron	T03-04/1412028-01	1
Euro OTC	Prasteron	1203010-01	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287177	1
Euro OTC	Prasteron	XPC0263	1

- 46 711 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 253 Chargen von 673 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 *Prasteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prasteron* 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	190	0	71 428
Typ B	0	278	2	73 672
Typ C	0	51	0	46 711

Die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,2857 % (> 98,2143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 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
20703	20703	0,00	46,49
20960	20960	0,00	52,97
21824	21824	0,00	54,63
21917	21824	16,40	53,07
22506	22506	0,00	42,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednicarbat, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20196-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednicarbat, mikronisiert; Prednicarbatum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* 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 *Prednicarbat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednicarbat, mi...	10J04-N10	20196	40	AR-12-FG-006257-01
Fagron	Prednicarbat, mi...	12D27-N04	20700	40	20120509
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20832	35	1501576
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20833	40	20130517

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21368	40	AR-15-FG-007941-02
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369	40	20131119
Fagron	Prednicarbat, mi...	14A27-B02-291256	21572	40	AR-16-FG-011442-01
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1302033-02	21610	40	1509286
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1507011	21858	35	20150730*
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1601058	22366	30	20160223*
Fagron	Prednicarbat, mi...	12D27-N04	20700SI	33	20120509
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20833SI	20	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369SI	23	20131119
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1601058	22366SI	21	20160223*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 477 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 141 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 513 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572 [†]	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	21610 [†]	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858 [†]	19
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058	22366 [†]	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447	60
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	162896	22782	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	20700SI [†]	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	20833SI [†]	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372404	21369SI [†]	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572SI	36
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858SI	15
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058	22366SI [†]	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447SI	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558SI	25
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703SI	28
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	162896	22782SI	23
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860SI	27

- 73 439 Spektren aus insgesamt 1795 Chargen von 615 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.

- 174 Spektren von 66 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sino Phyto	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	8081403	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	10J04-N10	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224406	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13g05-n03	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372411	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13I23-N04	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	13
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14a27-b02-291256	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291258	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295797	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14B13-B31-291255	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06-303465	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06303465	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	8
Apotärze	Prednicarbat, mikronisiert	15181409	2
caesar&lorenz,Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446302	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446303	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446305	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-310848	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	701867-0001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0555M13I23-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	7061303	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	8L10-N12	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11/22-N18	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11L23N07	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123607	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123610	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383304	2
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	12B14-N02	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12B20-N06	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12H20-No7	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N06	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-no6	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-No1	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-n03	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13123-N04	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03308161	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	3010E-03595	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1213608	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12b20-n06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-n06	1

- 46 588 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 217 Chargen von 673 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 *Prednicarbat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednicarbat, mikronisiert* 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	477	0	71 141
Typ B	0	481	32	73 439
Typ C	0	174	0	46 588

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,7421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	93,7622 % (> 93,1774 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 96,5517 %)

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
20196	20196	0,00	18,59
20700	21572	8,20	20,14
20832	20832	0,00	19,46
20833	20832	2,41	19,46
21368	21368	0,00	20,28
21369	21368	1,89	20,36
21572	21572	0,00	21,24
21610	21610	0,00	21,03
21858	21858	0,00	21,21
22366	22366	0,00	20,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon Hydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20838-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon Hydrogensuccinat; Prednisoloni hydrogenosuccinas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolon Hydr...	12A20-N11	20838	40	20120126
Fagron	Prednisolon Hydr...	13D16-N11	20956	40	1509250

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	22652	40
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	22723	40

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	1
Phönix	Prednisolon Hydrogensuccinat	13H24-N04	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-305533	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	19081502	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon Hydrogensuccinat* 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	71 538
Typ B	0	53	27	73 872
Typ C	0	3	2	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	66,2500 % (> 62,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20838	20956	7,27	34,81
20956	20956	0,00	35,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20773-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon, mikronisiert; Prednisolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* 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 *Prednisolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolon, mik. ...	12324202	20773	40	20121113
Caelo	Prednisolon, mik. ...	12324226	21303	39	1411271
Caelo	Prednisolon, mik. ...	13343105	21449	40	1411232
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1212021-02	21604	40	1411270

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolon, mik. ...	13H07-B02-285592	21660	40	20130909
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1501047-01	21849	40	AR-15-FG-015509-01
Caelo	Prednisolon, mik. ...	154000	22435	40	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	161343	22467	40	20160601*
Fagron	Prednisolon, mik. ...	14I10-B03-302263	22651	40	20141020
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1607011	22709	40	20160818*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	15400002	22783	40	20160225
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1212021-02	21604SI	33	1411270
Fagron	Prednisolon, mik. ...	13H07-B02-285592	21660SI	40	20130909
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1501047-01	21849SI	20	AR-15-FG-015509-01
Caelo	Prednisolon, mik. ...	154000	22435SI	39	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	161343	22467SI	32	20160601*
Fagron	Prednisolon, mik. ...	14I10-B03-302263	22651SI	40	20141020
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1607011	22709SI	40	20160818*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	15400002	22783SI	40	20160225

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 723 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 70 895 Spektren aus insgesamt 1478 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 350 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	20855	30
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	zu erfassen	21008	30
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	9K05-N02	21019	30
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21449 [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	21604 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	21660 [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	21849 [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	154000	22435 [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467 [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21451SI	60
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	21604SI [†]	15
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	21660SI [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	21849SI [†]	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	154000	22435SI [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467SI [†]	15

- 73 602 Spektren aus insgesamt 1799 Chargen von 615 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.

- 463 Spektren von 167 *Apo-Ident*-Kunden aus 137 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	31
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	613Q-02105	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121021-01	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	26
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202101	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	9
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202102	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324217	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324213	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324226	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324221	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324220	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1314Q2105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343104	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343106	7
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343111	5
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343112	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343113	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343114	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343115	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343116	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E13-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	19
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B020	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285590	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06-289670	2
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13j28-b06-289670	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14 10-B03-302263	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14 10-B03-302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294969	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-Bo5-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302266	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055101	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055102	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206101	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206102	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206103	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206108	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400003	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01-308425	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03B04314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15k03-b04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	19081504	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	k04c20121219	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	P142/14	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9244213	2
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	2
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196611	3
Kehr	Prednisolon, mikronisiert	10196622	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196614	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196623	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196625	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196626	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196627	10
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-02	5
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	16
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11D13-N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11G22-N08	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11J26-N04	3
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	11j26-N04	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171301	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	10
A.H. 05.03.13 ek: 14,08EUR	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1511011	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9193501	1
europharma	Prednisolon, mikronisiert	1002001240	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1019611	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196604	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196619	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110805504	7
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110855-02	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	1212021	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171302	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171303	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171306	2
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12185702	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1232417	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12324202	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324203	5
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324204	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324205	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324206	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324207	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324216	15
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12324219	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	123242216	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234205	1
FARGON	Prednisolon, mikronisiert	12c22-n05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12c22-N05	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-no4	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Unisan	Prednisolon, mikronisiert	12K14N-N03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13e15-n06	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13E15-No6	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20021303	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	2413Q02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	26131-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	411092-1-P	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4513U2105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	4313E-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	Ch12D30-N04	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	FP01409P	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	nep1120802	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL151202	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11g22-n08	1

- 46 299 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 155 Chargen von 673 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 *Prednisolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon, mikronisiert* 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	723	0	70 895
Typ B	0	350	0	73 602
Typ C	0	429	34	46 299

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* 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 % (> 99,9885 %)	100,0000 % (> 99,1701 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	92,6566 % (> 92,0086 %)

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
20773	21449	17,26	35,77
21303	21303	0,00	28,97
21449	21449	0,00	28,53
21604	21604	0,00	30,93
21660	21449	4,05	29,18
21849	21849	0,00	18,29
22435	22435	0,00	23,54
22467	22467	0,00	32,05
22651	21303	12,52	38,86
22709	22709	0,00	21,29
22783	22709	8,06	26,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednisolonacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20089-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisoloni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* 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 *Prednisolonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	20784	60	20120416
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795	40	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	20877	20	20121112
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	21096	40	20130812

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448	40	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450	40	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530	40	AR-15-FG-010480-01
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297	30	20160119*
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI	34	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448SI	29	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI	36	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI	29	20160119*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 438 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 180 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 211 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448 [†]	20
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450 [†]	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530 [†]	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297 [†]	15
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710	40
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI [†]	15
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448SI [†]	15
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI [†]	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI [†]	15
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch

- 73 741 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 480 Spektren von 156 *Apo-Ident*-Kunden aus 122 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	12324504	11
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286915	4
Caelo	Prednisolonacetat	13262601	17
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293970	1
Caelo	Prednisolonacetat	140601401	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175514	6
Fiebig	Prednisolonacetat	11158001	1
holdermann euro	Prednisolonacetat	1209028-02	20
Caelo	Prednisolonacetat	12091806	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091813	2
Fagron	Prednisolonacetat	12L05-N01	10
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-01	18
Fagron	Prednisolonacetat	13D03-N06	1
Phönix	Prednisolonacetat	13262605	14
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-02	18
Fagron	Prednisolonacetat	13A07-N07	8
Caelo	Prednisolonacetat	5031511	1
Caelo	Prednisolonacetat	313I-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1203028-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	2
Caelo	Prednisolonacetat	12091804	6
Caelo	Prednisolonacetat	12091810	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324503	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324508	9
Caelo	Prednisolonacetat	12324514	2
Fagron	Prednisolonacetat	12G25-N05	4
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	11
Fagron	Prednisolonacetat	12k20-b04293971	1
EuRho	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-1	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262602	7
Caelo	Prednisolonacetat	13262603	8
Caelo	Prednisolonacetat	13262606	5
Caelo	Prednisolonacetat	13262609	2
Caelo	Prednisolonacetat	13343112	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289494	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289495	2
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293971	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406012-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-01	9
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-02	8
Caelo	Prednisolonacetat	14175508	11
Caelo	Prednisolonacetat	14175509	3
Caelo	Prednisolonacetat	14175512	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175513	10
Caelo	Prednisolonacetat	14380901	4
Caelo	Prednisolonacetat	14380902	3
Caelo	Prednisolonacetat	14380905	3
Caelo	Prednisolonacetat	14380909	7
Caelo	Prednisolonacetat	14380910	5
Fagron	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-299293	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-01	4
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-02	8
Caelo	Prednisolonacetat	1501038-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055201	7
Caelo	Prednisolonacetat	15055202	7
Caelo	Prednisolonacetat	15055206	3
Caelo	Prednisolonacetat	15055203	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	15398302	3
Caelo	Prednisolonacetat	15398303	4
Caelo	Prednisolonacetat	15398304	2
Caelo	Prednisolonacetat	15398306	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398307	5
Caelo	Prednisolonacetat	15398401	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302566	2
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-308582	1
Fagron	Prednisolonacetat	200540-0013	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07A20130903M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	514U2106	1
Fagron	Prednisolonacetat	113Q-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	6021306	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	711212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	11080403	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-02	14
Caelo	Prednisolonacetat	11158002	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158003	1
Phoenix	Prednisolonacetat	11158007	2
Phönix	Prednisolonacetat	11158008	1
Kehr	Prednisolonacetat	1158007	1
Fagron	Prednisolonacetat	11A31-N03	1
Caelo	Prednisolonacetat	11L21-N03	3
Noweda	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Fargo	Prednisolonacetat	12025-N05	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-01	7
Caelo	Prednisolonacetat	12091802	11
Caelo	Prednisolonacetat	12091803	7
Caelo	Prednisolonacetat	12091807	8
Caelo	Prednisolonacetat	12091808	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	6
Caelo	Prednisolonacetat	12091815	2
Fagron	Prednisolonacetat	12324502	11
Caelo	Prednisolonacetat	12324505	16
Caelo	Prednisolonacetat	12324506	13
Caelo	Prednisolonacetat	12324509	2
Caelo	Prednisolonacetat	1234502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	1234506	2
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	3
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	1
FARGON	Prednisolonacetat	12g25-n05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	4
Fagron	Prednisolonacetat	12J10/N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10-N05	1
FARGON	Prednisolonacetat	12105-n01	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40	1
Fagron	Prednisolonacetat	13a07n07	1
Anzag	Prednisolonacetat	13A07N07	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	200540	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2413Q02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2507212106	1
Caelo	Prednisolonacetat	27051301	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2902212106	1
Caelo	Prednisolonacetat	4313A-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07A20140304M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	PAC-BLT003/0812	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	1

- 46 282 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 171 Chargen von 673 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 *Prednisolonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolonacetat* 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	438	0	71 180
Typ B	0	211	0	73 741
Typ C	0	455	25	46 282

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,6301 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,1564 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,7917 % (> 94,1667 %)

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
20784	22297	9,27	42,79
20795	22297	9,10	34,29
20877	22297	4,99	44,62
21096	22297	8,78	36,24
21448	22297	10,74	41,45
21450	22297	13,24	38,43
21530	21530	0,00	40,16
22297	22297	0,00	44,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20212-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium; Prednisoloni natrii phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolondihyd...	11C18-N11	20212	40	AR-12-FG-002990-01
Caelo	Prednisolondihyd...	13304703	20923	40	20130904
Caelo	Prednisolondihyd...	13304704	21412	40	1411052
Fagron	Prednisolondihyd...	14E07-B06-295251	21571	40	20140623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	21412 [†]	20
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	21413	60
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295251	21571 [†]	20

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13/27-N01	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09-303014	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	15199602	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11C18-N11	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11K11-N11	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	12H30-N08	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13A10-N04	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13C26N06	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13H19N04	1

- 46 748 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 278 Chargen von 673 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* 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	153	7	71 458
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	14	0	46 748

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* 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 % (> 99,9886 %)	95,6250 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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 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
20212	20212	0,00	42,86
20923	20212	8,37	45,10
21412	21412	0,00	39,41
21571	21412	11,31	49,60

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednison**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20002-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednison; Prednisonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* 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 *Prednison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednison	72123189	20002	30	I 2009 000 274
Caelo	Prednison	12232716	21408	40	20120829
Caelo	Prednison	12232716	21409	40	20120829
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616	40	1605276

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednison	1604051	22557	40	20160523*
Caelo	Prednison	12232716	21408SI	40	20120829
Caelo	Prednison	12232716	21409SI	40	20120829
Euro OTC	Prednison	1604051	22557SI	40	20160523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 308 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 201 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednison	72123189	20002 [†]	1
Caelo	Prednison	10037803	20109	40
Caelo	Prednison	12232716	21408 [†]	20
Caelo	Prednison	12232716	21409 [†]	20
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	21573	60
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616 [†]	20
Caelo	Prednison	12232716	21408SI [†]	20
Caelo	Prednison	12232716	21409SI [†]	20

- 73 751 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	204312107	1
Caelo	Prednison	10037826	1
Caelo	Prednison	10037803	1
Caelo	Prednison	10037817	2
Caelo	Prednison	12232705	1
Phönix	Prednison	11D08-N05	1
Caelo	Prednison	12177604	2
Caelo	Prednison	12232713	1
Gehe	Prednison	12232714	1
Fagron	Prednison	12E02-N01	1
Fagron	Prednison	12E02-N10	1
Caelo	Prednison	13262304	1
Gehe	Prednison	12L14-M03	1
Fagron	Prednison	13C13-N08	2
Caelo	Prednison	15218602	2
Caelo	Prednison	15218606	1
Fagron	Prednison	21021401	1
Caelo	Prednison	2114Q2107	1
Caelo	Prednison	28021401	1
Caelo	Prednison	28021403	1

- 46 738 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 268 Chargen von 673 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 *Prednison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednison* 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	310	0	71 308
Typ B	0	201	0	73 751
Typ C	0	24	0	46 738

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,0149 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20002	20002	0,00	33,50
21408	21616	11,33	23,14
21409	21616	5,25	27,95
21616	21616	0,00	28,10
22557	22557	0,00	33,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pregnenolon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20721-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pregnenolon; Pregnenolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* 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 *Pregnenolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pregnenolon	1204040-01	20721	40	1404311
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	21679	40	8985
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355	30	9338
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375	30	20160208*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 478 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 130 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	2903030-02	20612	40
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	21679 [†]	20
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355 [†]	15
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375 [†]	15
Euro OTC	Pregnenolon	1606028	22706	40

- 73 822 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 13 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	1402025-01	1
Fagron	Pregnenolon	14B18-B04-291917	1
Haihang Industry	Pregnenolon	20140329	1
NWM CHina	Pregnenolon	PR150329	1
NWM Shandong Northwest ...	Pregnenolon	PRN151219	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP1109007-01P	3
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP10L10-M01P	1
KS Pharma	Pregnenolon	ZH-111119	1
Koisser	Pregnenolon	ZH-130802	1
Koisser Pharma	Pregnenolon	ZH-131001	1

- 46 749 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 277 Chargen von 673 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 *Pregnenolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pregnenolon* 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	71 478
Typ B	0	130	0	73 822
Typ C	0	13	0	46 749

Die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20721	20721	0,00	18,94
21679	21679	0,00	17,57
22355	22355	0,00	21,72
22375	22375	0,00	17,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prilocainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21048-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prilocainhydrochlorid; Prilocaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* 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 *Prilocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prilocainhydroch...	13I02-N03	21048	40	1403257
Fagron	Prilocainhydroch...	13I02-N03	21050	40	20130918
Fagron	Prilocainhydroch...	14H13-B03-297591	21800	40	AR-15-FG-016323-01
Caelo	Prilocainhydroch...	15230305	21926	40	20150723

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800 [†]	20
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926 [†]	20
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800SI	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926SI	60

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Prilocainhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I032-N03	1

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Prilocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prilocainhydrochlorid* 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	71 458
Typ B	0	135	25	73 792
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	84,3750 % (> 82,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
21048	21048	0,00	45,60
21050	21048	2,60	45,19
21800	21800	0,00	43,21
21926	21800	8,37	45,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Procainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20042-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; Procaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* 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 *Procainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Procainhydrochlo...	08L11-N12	20042	30	I 2009 000 346
Euro OTC	Procainhydrochlo...	1003001-01	20542	40	AR-13-FG-009020-01
Caelo	Procainhydrochlo...	13109906	21785	40	AR-15-FG-008935-01
Caelo	Procainhydrochlo...	15006906	22247	40	20150209
Fagron	Procainhydrochlo...	13F12-B40-301798	22260	40	20141210
Euro OTC	Procainhydrochlo...	1601014	22306	40	20160203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	21785 [†]	20
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	22247 [†]	20
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40-301798	22260 [†]	20
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014	22306 [†]	20
Caelo	Procainhydrochlorid	161378	22624	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 58 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-05	4
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-04	4
Caelo	Procainhydrochlorid	7011506	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13I09-N08	2
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-01	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13109916	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13F12-B40-302510	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-02	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164408	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164409	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006902	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006913	1
Gatt-Koller / Phoenix	Procainhydrochlorid	4428/10122714	2
Phönix Gotha	Procainhydrochlorid	190311	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	1
Kehr	Procainhydrochlorid	10159721	2
Caelo	Procainhydrochlorid	10159723	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159729	1
Gehe	Procainhydrochlorid	10159730	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-03	5
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-01	1
Fagron	Procainhydrochlorid	10H11-N25	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370203	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370204	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370206	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370216	2
Caelo	Procainhydrochlorid	11370215	1
Koisser	Procainhydrochlorid	11370218	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370219	1
Caelo	Procainhydrochlorid	12177801	4
Fagron	Procainhydrochlorid	12I10-N07	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13109908	2
China Medica	Procainhydrochlorid	13109911	1
Caelo	Procainhydrochlorid	131099903	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109915	1
Fagron	Procainhydrochlorid	1651212	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	200644	1
Anzag	Procainhydrochlorid	60998058	1

- 46 704 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 250 Chargen von 673 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 *Procainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Procainhydrochlorid* 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	71 388
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	57	1	46 704

Die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,2759 % (> 93,1034 %)

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
20042	20042	0,00	37,27
20542	20542	0,00	36,26
21785	21785	0,00	35,80
22247	21785	5,68	35,89
22260	21785	4,96	35,34
22306	22306	0,00	35,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Progesteron, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20024-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Progesteron, mikronisiert; Progesteronum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* 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 *Progesteron, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Progesteron, mik...	71498458	20024	60	I 2009 000 287
Fagron	Progesteron, mik...	12A19-N04	20546	40	AR-13-FG-009119-01
Euro OTC	Progesteron, mik...	1111053-01	20718	30	20120119
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506033	21868	20	0000010482

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506034	21870	40	0000010483
Euro OTC	Progesteron, mik...	1509008	21907	40	20150914*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1511008	22226	40	20151119*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1601009	22301	30	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1601001	22303	30	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1603004	22525	40	20160406*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506033	21868SI	20	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik...	1509008	21907SI	16	20150914*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1601009	22301SI	30	20160128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 436 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 182 Spektren aus insgesamt 1479 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 760 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	80277304	21018	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	21868 [†]	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	21870 [†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	21907 [†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	22226 [†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009	22301 [†]	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	22303 [†]	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	21868SI [†]	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	21870SI	59
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	21907SI [†]	37
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	22226SI	27
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009	22301SI [†]	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	22303SI	44
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603004	22525SI	31
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529SI	29
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705SI	38
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788SI	30

- 73 192 Spektren aus insgesamt 1794 Chargen von 615 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.

- 291 Spektren von 98 *Apo-Ident*-Kunden aus 123 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195828	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195924	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	7101401	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195928	10
keine Angabe	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	6
Changzhou Jiaerke Pharma	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155902	9
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155920	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155928	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155921	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155927	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155929	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	5
PHOENIX am 18.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	10
Phoenix 28.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	12
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288261	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288262	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288263	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	140100201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	5
Dorfmeister	Progesteron, mikronisiert	140301-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1403019-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-02	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409010-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1411043-01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253906	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253911	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253915	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293477	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B293479	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14G01-B06	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-300216	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300922	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300923	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14022-B04-293476	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503012-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1502030-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	150900801	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124910	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319602	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308796	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-316105	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19051502	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	2006500007	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	5013I-03235	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	7406022-01	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120613P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-141212P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150311P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-151114P	1
Euro/ Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-131116(M)	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Gehe	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	14
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195408	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	11110523-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	5
A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR	Progesteron, mikronisiert	1304014-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1910213235	1
Klenk	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1-111218	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195429	2
FARGON	Progesteron, mikronisiert	10a21-n18	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177207	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177219	3
Alliance Healthcare	Progesteron, mikronisiert	1206024-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1211004-01	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177221	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1206024-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12111004-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195905	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195906	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195907	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195912	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195913	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195914	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195920	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195926	18
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12a19-n04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05-N06	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12G05-N17	9
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N07	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12k05-n07	1
FARGON	Progesteron, mikronisiert	13/11-n11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13/11-N11	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	130404001	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	130404002	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-2	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02N01	1
Fragon	Progesteron, mikronisiert	13A02-N02	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13b08-n01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	200650	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	27121303	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	1
fargon	Progesteron, mikronisiert	8577420	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120708P	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-111218	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120613	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-130301	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-120708P	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301 (M)	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301M	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-130504	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	co1-111218 (M)	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05N06	1

- 46 471 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 166 Chargen von 673 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 *Progesteron, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Progesteron, mikronisiert* 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	436	0	71 182
Typ B	0	760	0	73 192
Typ C	0	290	1	46 471

Die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,6239 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 99,2105 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	99,6564 % (> 98,6254 %)

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
20024	20024	0,00	21,52
20546	20546	0,00	29,01
20718	21907	4,63	19,11
21868	21868	0,00	14,24
21870	21870	0,00	19,22
21907	21907	0,00	18,54
22226	22226	0,00	20,14
22301	22301	0,00	25,59
22303	22303	0,00	19,03
22525	22525	0,00	29,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Promethazinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20208-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Promethazinhydrochlorid; Promethazini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* 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 *Promethazinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Promethazinhydro...	10334401	20208	40	AR-12-FG-002998-01
Caelo	Promethazinhydro...	13119214	21690	40	20130506

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119214	21690 [†]	20
Caelo	Promethazinhydrochlorid	161466	22628	40

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Promethazinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	14336505	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119211	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	11352305	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Promethazinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Promethazinhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20208	20208	0,00	54,09
21690	20208	12,55	59,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propranololhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20954-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propranololhydrochlorid; Propranololi hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* 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 *Propranololhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Propranololhydro...	13I13-N04	20954	40	1402307
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21396	40	20130116
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21410	40	20130116
Fagron	Propranololhydro...	15F16-B02-312979	22591	40	20150630

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 121 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	10C15-N15	20253	41
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	21396 [†]	20
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	21410 [†]	20
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	22590	40

- 73 831 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 116 Spektren von 70 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	10
Fagron	Propranololhydrochlorid	11D01-N11	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	4071401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370709	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370710	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	1313-N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379807	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E13-B40-289355	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15B40-297021	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13E15-B40	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	10
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082401	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082405	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283301	2
Caelo/Noweda	Propranololhydrochlorid	15283302	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16B02312979	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422501	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	28051508	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRII	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M130104	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	3913M-03609	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Propranololhydrochlorid	4012013	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	402310015	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	9L09-N06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11F21-N11	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	11I19-N09	1
ANZAG am 10.05.2012	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370703	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12a27-n04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12A27-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	6
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12f29-n06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20250711-8	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	31101201	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	9CMK6AA71374	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J051201	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J0512011	1

- 46 646 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 236 Chargen von 673 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 *Propranololhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propranololhydrochlorid* 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	71 458
Typ B	0	121	0	73 831
Typ C	0	84	32	46 646

Die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0413 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	72,4138 % (> 69,8276 %)

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
20954	20954	0,00	52,02
21396	20954	7,45	50,98
21410	20954	5,02	51,22
22591	20954	6,58	51,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20981-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* 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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	11373523	20981	40	1402440
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	13365009	21758	40	20131203
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	162595	22754	40	20161005*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 112 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	10113716	20132	40
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	21758 [†]	20
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	162595	22765	40
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	entfällt	12

- 73 840 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 76 Spektren von 56 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3041408	1
PHOENIX 10.03.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13051504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100208	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100217	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365006	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100219	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	4
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365011	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365012	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359006	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246501	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	221014PAS01	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Propyl-4-hydroxybenzoat	5080/11130214	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01931	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	610M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1108211931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102609	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102610	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102611	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102621	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102624	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	6
Anzag	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735223	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373518	2
Herbasinica	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373524	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	12B13-N04	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	290114PML03	1
Caesar/Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	3710M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	82792159	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100218	1

- 46 686 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 253 Chargen von 673 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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyl-4-hydroxybenzoat* 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	71 498
Typ B	0	102	10	73 840
Typ C	0	73	3	46 686

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	91,0714 % (> 88,3929 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20981	20981	0,00	26,79
21758	20981	5,11	24,88
22754	22754	0,00	22,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propyphenazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20805-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propyphenazon; Propyphenazonum plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* 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 *Propyphenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyphenazon	12039103	20805	40	1402051
Caelo	Propyphenazon	13332206	21454	40	20131009

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyphenazon	9369110	20224	40
Caelo	Propyphenazon	13332206	21454 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propyphenazon	13B12-B02-297171	1
Fargon	Propyphenazon	11H31-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller / Phoenix	Propyphenazon	419/02123112	1
Raben-Apotheke Mildenau	Propyphenazon	12039103	2
Euro OTC	Propyphenazon	B:09369110	1
Caelo	Propyphenazon	13332205	1
Caelo	Propyphenazon	15122504	1
Caelo	Propyphenazon	13036702	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Propyphenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyphenazon* 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	71 538
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	8	1	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20805	20805	0,00	43,13
21454	20805	7,74	43,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pyridoxal-5-Phosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20830-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxal-5-Phosphat; Pyridoxali phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-Phosphat* 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 *Pyridoxal-5-Phosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-Phos...	1302029-01	20830	40	8897
Euro OTC	Pyridoxal-5-Phos...	1302029-01	21097	40	20130315

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-Phosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-Phosphat*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 *Pyridoxal-5-Phosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Inresa Arznei	Pyridoxal-5-Phosphat	13100411	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-Phosphat	1408002-01	1
Denk	Pyridoxal-5-Phosphat	C041402802	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Pyridoxal-5-Phosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxal-5-Phosphat* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-Phosphat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20830	20830	0,00	50,31
21097	20830	4,67	49,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pyridoxinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20440-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* 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 *Pyridoxinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Pyridoxinhydroch...	09I16-N14	20440	40	AR-12-FG-008409-01
Caelo	Pyridoxinhydroch...	14262302	21675	40	20141002
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1401044-01	21678	40	20140221
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1407009-01	21773	40	20140807
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1507012	21846	40	0000010614
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1601039	22300	40	20160203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 260 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L12010105	20390	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	21675 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1401044-01	21678 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1407009-01	21773 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1507012	21846 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039	22300 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063	22569	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	162225	22770	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1608035	22798	40

- 73 692 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1110001-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1407009-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1507012-01	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	9I16-N14	1
Post-Apotheke	Pyridoxinhydrochlorid	10026903	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11021406	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	5
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	11L19-N06	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1206022-02	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	5
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214104	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214110	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214115	7
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	12e02-n02	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	13D02-N04	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L13080030	1

- 46 727 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 271 Chargen von 673 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 *Pyridoxinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxinhydrochlorid* 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	71 378
Typ B	0	260	0	73 692
Typ C	0	35	0	46 727

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20440	20440	0,00	60,80
21675	21846	6,20	69,63
21678	21846	4,18	68,71
21773	21846	1,04	68,02
21846	21846	0,00	67,93
22300	22300	0,00	67,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Resorcin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20938-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Resorcin; Resorcinolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* 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 *Resorcin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Resorcin	12G24-N04	20938	40	1401462
Caelo	Resorcin	13293108	21471	40	AR-15-FG-006906-01
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706	30	20130606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 115 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Resorcin	11A19-N09	20240	40
Caelo	Resorcin	13293108	21471 [†]	20
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706 [†]	15
Caelo	Resorcin	161533	22632	40

- 73 837 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 83 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Resorcin	10218809	2
Fagron	Resorcin	11/13-no2	1
Caelo	Resorcin	11d29-n14	2
Fargon	Resorcin	11D29-2011	1
Gehe	Resorcin	11L13-N02	1
Caelo	Resorcin	2041512	1
Caelo	Resorcin	10111210	1
Phönix Gotha	Resorcin	10218802	1
Fagron	Resorcin	11/13-N02	3
Caelo	Resorcin	11309602	1
Caelo	Resorcin	11309610	2
Fagron	Resorcin	11A19-N09	1
Fagron	Resorcin	11L19-N19	5
Fagron	Resorcin	12/16010	1
Caelo	Resorcin	12255614	2
Fagron	Resorcin	12G24-N004	1
Fagron	Resorcin	12G24-N04	15
Gehe	Resorcin	12G-24-N04	1
Euro OTC	Resorcin	12g24-n04	1
Fagron	Resorcin	12g24-N04	1
Fagron	Resorcin	12K30-N03	4
anzag 13.09.13	Resorcin	12K30N30	1
Fagron	Resorcin	13/18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	13/17071	1
Caelo	Resorcin	13/18-B09291534	1
Caelo	Resorcin	13/18-B19-291534	1
Caelo	Resorcin	13293103	1
Caelo	Resorcin	13293110	1
Caelo	Resorcin	13293115	1
Fagron	Resorcin	13E24-N10	11
Fagron	Resorcin	13I18-B09	2
Phoenix goettin	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	14/16062	1
Fagron	Resorcin	14G10B06	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296296	4
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296297	1
Fagron	Resorcin	14J15-B02-307749	1
Caelo	Resorcin	19061305	1
Caelo	Resorcin	206370-0003	1
Fagron	Resorcin	2112I-02170	1
Caelo	Resorcin	5052	1

- 46 679 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 248 Chargen von 673 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 *Resorcin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Resorcin* 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	71 508
Typ B	0	115	0	73 837
Typ C	0	82	1	46 679

Die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,7826 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,7952 % (> 95,1807 %)

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
20938	20938	0,00	38,18
21471	21471	0,00	33,31
21706	21471	4,93	26,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ribavirin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 22346-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ribavirin; Ribavirinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* 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 *Ribavirin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ribavirin	1304027-01	22346	30	AR-16-FG-007485-01
Euro OTC	Ribavirin	1308001	22382	30	20130902*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 558 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 70 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ribavirin	1304027-01	22346 [†]	15
Euro OTC	Ribavirin	1308001	22382 [†]	15
Euro OTC	Ribavirin	1604012	22528	40

- 73 882 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Ribavirin*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Ribavirin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ribavirin* 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	71 558
Typ B	0	70	0	73 882
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22346	22346	0,00	24,79
22382	22382	0,00	30,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Riboflavin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20409-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavin; Riboflavinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* 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 *Riboflavin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavin	10F23-N06	20409	40	AR-12-FG-007203-01
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20825	40	AR-15-FG-000733-01
AppliChem	Riboflavin	3E003567	20893	40	20130128
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20914	40	20130405

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Riboflavin	12003317	20925	40	1405155
Caelo	Riboflavin	13305203	21389	40	AR-15-FG-005686-01
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955	40	20150819
Caelo	Riboflavin	14322008	22492	40	AR-16-FG-013669-01
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-319026	22655	40	AR-16-FG-014466-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 258 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Riboflavin	11L29-N01	20581	40
Fagron	Riboflavin	11L29-N01	20587	40
Fagron	Riboflavin	zu erfassen	20609	40
Fagron	Riboflavin	10F23-N06	20641	30
Caelo	Riboflavin	13305203	21389 [†]	20
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955 [†]	20

- 73 762 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Riboflavin	11L29-N01	1
Fagron	Riboflavin	6120	1
Fagron	Riboflavin	12H30-N02	1
Fagron	Riboflavin	12J17-N07	2
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287534	1
Fagron	Riboflavin	14B03-B07-292071	2
Fagron	Riboflavin	14E01-B10-296718	1
Fagron	Riboflavin	14K03-B04-304718	1
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	1
Fagron	Riboflavin	15I09-B02-315216	1
Fagron	Riboflavin	167720-0005	1
Euro OTC	Riboflavin	L1210048-01	1
Euro OTC	Riboflavin	L1305039-01	2
Fagron	Riboflavin	11K02-N01	1

- 46 745 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 275 Chargen von 673 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 *Riboflavin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavin* 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	360	0	71 258
Typ B	0	40	150	73 762
Typ C	0	13	4	46 745

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	21,0526 % (> 19,4737 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20409	20409	0,00	43,58
20825	20825	0,00	18,69
20893	22492	9,29	20,30
20914	20825	8,57	20,03
20925	20925	0,00	19,35
21389	21389	0,00	16,08
21955	21389	5,82	17,33
22492	22492	0,00	27,08
22655	22655	0,00	21,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Riboflavinphosphat-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20948-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavinphosphat-Natrium; Natrii lactoflavini phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* 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 *Riboflavinphosphat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavinphosph...	13I26-N06	20948	40	1403705
Fagron	Riboflavinphosph...	14J31-B07-300519	21707	30	20141114
Fagron	Riboflavinphosph...	15J02-B03-313137	22269	40	AR-16-FG-009883-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 35 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	14J31-B07-300519	21707 [†]	15
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	15J02-B03-313137	22269 [†]	20

- 73 917 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	12k07-N12	1
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	13126-N06	1
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	11G15-N06	2
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	11K24-N01	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Riboflavinphosphat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavinphosphat-Natrium* 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	71 508
Typ B	0	35	0	73 917
Typ C	0	5	0	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 82,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20948	20948	0,00	17,21
21707	22269	4,56	15,50
22269	22269	0,00	13,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rutosid-Trihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20480-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rutosid-Trihydrat; Rutosidum trihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rutosid-Trihydrat* 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 *Rutosid-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Rutosid-Trihydrat	11I20-N02	20480	40	AR-13-FG-000836-01
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06-295483	21743	40	20131204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rutosid-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06-295483	21743 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Rutosid-Trihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Rutosid-Trihydrat	L14050127	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 760 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 286 Chargen von 673 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 *Rutosid-Trihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rutosid-Trihydrat* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	2	0	46 760

Die Substanz/Substanzgruppe *Rutosid-Trihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8561 %)	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
20480	20480	0,00	49,52
21743	20480	3,94	51,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20200-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Saccharin-Natrium; Saccharinum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* 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 *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharin-Natrium	10170511	20200	40	AR-12-FG-002994-01
Fagron	Saccharin-Natrium	12E03-N01	20482	40	AR-13-FG-000832-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	22769	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 48 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	1402970	1
Caelo	Saccharin-Natrium	13205414	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029705	4
Caelo	Saccharin-Natrium	14029707	2
Caelo	Saccharin-Natrium	14029710	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14213402	2
Caelo	Saccharin-Natrium	14213405	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	15084101	2
Caelo	Saccharin-Natrium	15087703	3
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	3
Caelo	Saccharin-Natrium	15087713	2
Caelo	Saccharin-Natrium	21092015A	1
Caelo	Saccharin-Natrium	3131-02206	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025605	1
Caelo	Saccharin-Natrium	10170504	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025610	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172805	3
Caelo	Saccharin-Natrium	11172814	1
Caelo	Saccharin-Natrium	1236207	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12 12-N04	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12362607	3
Fargon	Saccharin-Natrium	12A13-N03	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12C08-N08	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12E03-N01	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12K26-N09	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12F19-N039/16	1
Fagron	Saccharin-Natrium	13D19-N01	3
Fagron	Saccharin-Natrium	SH203/11	1
Phönix Gotha	Saccharin-Natrium	1112-N04	1
Caelo	Saccharin-Natrium	82885059	1

- 46 714 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 258 Chargen von 673 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 *Saccharin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharin-Natrium* 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	71 538
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	43	5	46 714

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	89,5833 % (> 83,3333 %)

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
20200	20200	0,00	96,99
20482	20482	0,00	86,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20372-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Saccharose; Saccharum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* 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 *Saccharose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharose	1901208731	20372	40	AR-12-FG-010950-01
Caelo	Saccharose	13352909	21484	40	1410501
Caelo	Saccharose	14340003	21736	40	20141114

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Saccharose	11B02-N12	20216	40
Caelo	Saccharose	12146801	20909	40
Caelo	Saccharose	14340003	21736 [†]	20
Caelo	Saccharose	161999	22615	40
Caelo	Saccharose	162060	22643	40

- 73 772 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

- 169 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 105 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Werner	Saccharose	1901208731	2
pharm-a-speres	Saccharose	8731003	1
Caelo	Saccharose	11246306	1
Caelo	Saccharose	12241803	3
Phönix 13.05.2013	Saccharose	1256433	1
Caelo	Saccharose	13352902	9
Caelo	Saccharose	15028802	3
Noweda	Saccharose	10179620	1
Fagron	Saccharose	1011208731	2
Soldan	Saccharose	232027	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Caelo	Saccharose	11246307	1
Caelo	Saccharose	11246313	2
Fagron	Saccharose	11B02-N12	1
Fagron	Saccharose	11E19-N04	1
Fagron	Saccharose	11I16-N01	1
Fagron	Saccharose	11L09-N16	2
Caelo	Saccharose	12107805	1
Caelo	Saccharose	12107806	1
Noweda	Saccharose	12241801	2
Caelo	Saccharose	12241804	4
Caelo	Saccharose	12241808	5
Caelo	Saccharose	12241816	2
Caelo	Saccharose	12241817	2
Haushalt	Saccharose	123456	1
Caelo	Saccharose	12280309	1
Fagron	Saccharose	130100R	1
Fagron	Saccharose	12-E03-M01	1
Caelo	Saccharose	13031405	4
Fagron	Saccharose	12E29-N04	1
Caelo	Saccharose	13031406	2
Caelo	Saccharose	13031409	2
Caelo	Saccharose	13031410	4
Caelo	Saccharose	13031414	2
Caelo	Saccharose	13352901	3
Caelo	Saccharose	13031417	2
Caelo	Saccharose	13352908	1
Caelo	Saccharose	13352909	4
Caelo	Saccharose	13352916	3
Caelo	Saccharose	13352920	4
Caelo	Saccharose	1352920	1
Fagron	Saccharose	13A07-N03	1
Fagron	Saccharose	13G03-N16	1
Fagron	Saccharose	13D29-N08	1
Fagron	Saccharose	13I30-N05	1
Fagron	Saccharose	13J11-N01	1
Fagron	Saccharose	13K18-B33-288225	1
Caelo	Saccharose	14197301	2
Caelo	Saccharose	14197302	2
Caelo	Saccharose	14197313	1
Caelo	Saccharose	14340003	2
Caelo	Saccharose	14340004	3
Caelo	Saccharose	14340008	2
Caelo	Saccharose	15028801	6
Caelo	Saccharose	14340009	1
Caelo	Saccharose	15182804	2
Fagron	Saccharose	15446002	2
Caelo	Saccharose	15446007	1
Caelo	Saccharose	20011401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	20031515	1
Fagron	Saccharose	2102308731	1
Caelo	Saccharose	23121-02207	1
Caelo	Saccharose	28041504	1
Caelo	Saccharose	24061502	1
Caelo	Saccharose	29081502	1
Caelo	Saccharose	28081308	1
Fagron	Saccharose	5112I-02207	1
Fagron	Saccharose	5071201	1
Fagron	Saccharose	11/20-N05	1
Spagyra	Saccharose	12082320717	1
Spagyra	Saccharose	12091120645	1
Spagyra	Saccharose	1210222892	1
Spagyra	Saccharose	12103020975	1
Fagron	Saccharose	12G26-N01	3
Spagyra	Saccharose	13012920302	1
Spagyra	Saccharose	13020620240	1
Spagyra	Saccharose	13030621373	1
Spagyra	Saccharose	13040921424	1
Spagyra	Saccharose	13040921427	1
Spagyra	Saccharose	13040921430	1
Spagyra	Saccharose	13041920152	1
Spagyra	Saccharose	13041920154	1
Spagyra	Saccharose	13040921431	1
Spagyra	Saccharose	13050621773	2
Spagyra	Saccharose	13051520939	1
Spagyra	Saccharose	13051520941	1
Spagyra	Saccharose	13061020524	1
Spagyra	Saccharose	13061020525	1
Spagyra	Saccharose	13061020526	1
Spagyra	Saccharose	13061020528	1
Spagyra	Saccharose	13061020529	1
Spagyra	Saccharose	13061220385	1
Caelo	Saccharose	13063907	1
Spagyra	Saccharose	13070420936	1
Spagyra	Saccharose	13070420937	1
Spagyra	Saccharose	13070420938	1
Spagyra	Saccharose	13072620834	1
Fagron	Saccharose	13G04-N01	1
Staufen-Pharma	Saccharose	161112	2
Gehe 02.07.2013	Saccharose	1911208731	1
Soldan	Saccharose	243983	1

- 46 593 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 186 Chargen von 673 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 *Saccharose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharose* 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	71 498
Typ B	0	139	41	73 772
Typ C	0	148	21	46 593

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	77,2222 % (> 75,5556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	87,5740 % (> 85,7988 %)

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
20372	20372	0,00	51,94
21484	21484	0,00	53,04
21736	21484	1,98	51,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbutamolsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20476-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salbutamolsulfat; Salbutamoli sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* 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 *Salbutamolsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Salbutamolsulfat	11L21-N10	20476	40	AR-13-FG-001850-01
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	21691	40	20131114

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	21691 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Salbutamolsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Salbutamolsulfat	13K12-N02	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Salbutamolsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbutamolsulfat* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20476	20476	0,00	39,58
21691	20476	18,82	43,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicylsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20015-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicylsäure; Acidum salicylicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* 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 *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Salicylsäure	82732219	20015	30	I 2009 000 300
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	20696	40	20120125
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760	40	20131020
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906	40	20150929*
Caelo	Salicylsäure	160109	22443	40	20160229*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 428 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Salicylsäure	13344002	21436	60
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760 [†]	20
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906 [†]	20
Caelo	Salicylsäure	160109	22443 [†]	20
Caelo	Salicylsäure	160500	22448	60
Euro OTC	Salicylsäure	1605023	22685	40

- 73 732 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 663 Spektren von 207 *Apo-Ident*-Kunden aus 198 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	11197103	1
Euro OTC	Salicylsäure	1106014-01	3
Caelo	Salicylsäure	12134720	7
Gutenberg-Apotheke	Salicylsäure	12374208	3
Caelo	Salicylsäure	14076207	9
Caelo	Salicylsäure	14076202	3
Caelo	Salicylsäure	12374211	13
Caelo	Salicylsäure	12374212	2
Caelo	Salicylsäure	14076204	4
Caelo	Salicylsäure	14300802	4
Caelo	Salicylsäure	15211809	4
Caelo	Salicylsäure	14300809	6
Caelo	Salicylsäure	15217301	3
Caelo	Salicylsäure	11311923	4
Caelo	Salicylsäure	11197117	2
Anzag	Salicylsäure	12036208	3
Caelo	Salicylsäure	9220716	1
Caelo	Salicylsäure	12036216	5
Caelo	Salicylsäure	12134709	30
Caelo	Salicylsäure	12036211	4
Caelo	Salicylsäure	12036225	4
Caelo	Salicylsäure	12134714	13
Sanacorp	Salicylsäure	123036223	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374205	10
Caelo	Salicylsäure	12374207-3454311172	1
Caelo	Salicylsäure	12134717	9
Fagron	Salicylsäure	13H01-N04	16
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-01	19
Fagron	Salicylsäure	13H01-N08	2
Caelo	Salicylsäure	3601413011-12374211	1
Holdermann	Salicylsäure	14E26-B04294624	1
Caelo	Salicylsäure	12374207	7
Caelo	Salicylsäure	7071403	1
Euro OTC	Salicylsäure	102455	1
Caelo	Salicylsäure	10355907	1
Alliance 19.12.12	Salicylsäure	11311906	7
Caelo	Salicylsäure	12134715	6
Caelo	Salicylsäure	12134711	6
Caelo	Salicylsäure	12134719	2
Caelo	Salicylsäure	12134721	1
Klenk	Salicylsäure	12134722	4
Caelo	Salicylsäure	12323403	3
Phönix	Salicylsäure	12374210	4
Caelo	Salicylsäure	12374213	3
Anzag/Henry Lamotte	Salicylsäure	1334018	1
Caelo	Salicylsäure	13344002	10
Caelo	Salicylsäure	13344003	9
Caelo	Salicylsäure	13344013	3
Caelo	Salicylsäure	13344014	5
Caelo	Salicylsäure	13344018	9
Caelo	Salicylsäure	13344020	4
Caelo	Salicylsäure	1334403	1
Caelo	Salicylsäure	133454002	1
Fagron	Salicylsäure	13B14-N01	18
Fagron	Salicylsäure	13H01-N01	6
Fagron	Salicylsäure	13H01N04	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Salicylsäure	13H01N08	1
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290852	5
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290853	5
Gehe	Salicylsäure	1406027-01	5
Caelo	Salicylsäure	140602701	1
Caelo	Salicylsäure	1406027-02	5
Euro OTC	Salicylsäure	140602702	1
Caelo	Salicylsäure	14076201	5
Caelo	Salicylsäure	14076203	5
Caelo	Salicylsäure	14076206	2
Caelo	Salicylsäure	14076211	1
Caelo	Salicylsäure	14076212	2
Caelo	Salicylsäure	14300801	4
Caelo	Salicylsäure	14300804	2
Caelo	Salicylsäure	14300805	3
Caelo	Salicylsäure	14300808	2
Caelo	Salicylsäure	14300806	1
Caelo	Salicylsäure	14336905	1
Caelo	Salicylsäure	14336907	7
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30	3
Fagron	Salicylsäure	14B05B30	1
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30-290854	4
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04	3
Fagron	Salicylsäure	14E26B04	1
Euro OTC	Salicylsäure	14E26-B04-294622	2
Fagron	Salicylsäure	14E26B04294623	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294624	4
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02	2
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303557	3
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303557	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303558	2
Caelo	Salicylsäure	15084401	2
Caelo	Salicylsäure	15084403	1
Caelo	Salicylsäure	15084404	2
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-01	6
Caelo	Salicylsäure	15217303	2
Caelo	Salicylsäure	15217304	1
Caelo	Salicylsäure	15217305	1
Caelo	Salicylsäure	15217308	2
Caelo	Salicylsäure	18121412	1
Caelo	Salicylsäure	1714Q1045	1
Fagron	Salicylsäure	290852	1
Caelo	Salicylsäure	23071510	1
xxx	Salicylsäure	4311A-01045	1
Farmalabor / Farmalabor	Salicylsäure	P1404195-002	1
Caelo	Salicylsäure	14336911	6
Caelo	Salicylsäure	14336912	1
Caelo	Salicylsäure	14336919	1
Caelo	Salicylsäure	14336920	2
Phönix	Salicylsäure	1509007-02	1
Caelo	Salicylsäure	15211807	1
Caelo	Salicylsäure	15211810	1
Caelo	Salicylsäure	1101301	1
Caelo	Salicylsäure	1738980	1
Caelo	Salicylsäure	8101204	1
Caelo	Salicylsäure	9091301	1
Gehe 27.09.13	Salicylsäure	9220708	1
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	9220710	1
Fagron	Salicylsäure	102455-0002	3
Caelo	Salicylsäure	10291803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	10291804	2
Caelo	Salicylsäure	10291808	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Salicylsäure	10355916	2
Caelo	Salicylsäure	10291824	1
Caelo	Salicylsäure	10355911	3
Noweda	Salicylsäure	1110020-01	4
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	11197104	2
Caelo	Salicylsäure	11197106	1
Noweda	Salicylsäure	11197105	1
Caelo	Salicylsäure	11197118	1
Caelo	Salicylsäure	11197121	3
VDL	Salicylsäure	11197122	1
Noweda	Salicylsäure	11197123	9
Phönix	Salicylsäure	11311902	2
Noweda	Salicylsäure	11311903	3
Caelo	Salicylsäure	11311904	5
Caelo	Salicylsäure	11311905	1
Caelo	Salicylsäure	11311910	2
Caelo	Salicylsäure	11311916	3
Caelo	Salicylsäure	11311917	7
Caelo	Salicylsäure	11311922	15
Caelo	Salicylsäure	1131922	1
Euro OTC	Salicylsäure	115465478596	1
Fagron	Salicylsäure	11B14-N13	1
Fagron	Salicylsäure	11K10-N01	4
Gehe	Salicylsäure	11D15-N08	1
Fagron	Salicylsäure	11L19-N21	3
Phönix	Salicylsäure	11127-N05	1
Caelo	Salicylsäure	12036202	5
Caelo	Salicylsäure	12036209	5
Noweda	Salicylsäure	12036210	4
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036215	5
Caelo	Salicylsäure	12036217	2
Caelo	Salicylsäure	12036223	10
Caelo	Salicylsäure	12036226	10
EuRho	Salicylsäure	1206007-01	12
Caelo	Salicylsäure	12134702	10
Caelo	Salicylsäure	12104709	1
Caelo	Salicylsäure	12134707	8
Caelo	Salicylsäure	12134710	2
Caelo	Salicylsäure	12134712	4
Caelo	Salicylsäure	12134713	1
Caelo	Salicylsäure	123134712	1
Phönix	Salicylsäure	12323401	2
Caelo	Salicylsäure	12323402	1
Caelo	Salicylsäure	1234	1
Jenne	Salicylsäure	12345	1
Caelo	Salicylsäure	1234709	2
Caelo	Salicylsäure	12374204	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N04	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N12	8
Fagron	Salicylsäure	12H10-N03	7
Fagron	Salicylsäure	12H10-N08	10
Phoenix	Salicylsäure	12H10-No8	1
Fagron	Salicylsäure	12H1-N03	1
Caelo	Salicylsäure	13B14-No1	2
Fagron	Salicylsäure	13H01N01	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-b04-294623	1
Caelo	Salicylsäure	15217302	1
Caelo	Salicylsäure	16010903	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	20151112-4	1
Caelo	Salicylsäure	1913Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	20111306	1
Caelo	Salicylsäure	20270312-2	1
Caelo	Salicylsäure	25041304	1
Caelo	Salicylsäure	3111J01045	1
Fagron	Salicylsäure	3111Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	3613A-01045	1
Caelo	Salicylsäure	4010Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	7466	1
Caelo	Salicylsäure	82732109	1
Caelo	Salicylsäure	Ch12134702	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135100	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135300	1

- 46 099 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 094 Chargen von 673 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 *Salicylsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicylsäure* 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	190	0	71 428
Typ B	0	220	0	73 732
Typ C	0	640	23	46 099

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,5309 % (> 96,0784 %)

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
20015	20015	0,00	72,79
20696	21906	4,52	68,55
21760	21906	1,54	66,93
21906	21906	0,00	66,45
22443	22443	0,00	62,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Scopolaminhydrobromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21676-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Scopolaminhydrobromid; Scopolamini hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* 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 *Scopolaminhydrobromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Scopolaminhydrob...	14278801	21676	40	1504154
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764	40	1511156
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054504	21925	40	20150310
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764SI	40	1511156
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054504	21925SI	20	20150310

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 438 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 115 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	14278801	21676 [†]	45
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764 [†]	20
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925 [†]	20
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764SI [†]	20
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925SI [†]	10

- 73 837 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Scopolaminhydrobromid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Scopolaminhydrobromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Scopolaminhydrobromid* 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	180	0	71 438
Typ B	0	112	3	73 836
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	97,3913 % (> 94,7826 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21676	21676	0,00	55,94
21764	21764	0,00	29,28
21925	21764	17,79	44,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sildenafil Citrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20852-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sildenafil Citrat; Sildenafil citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafil Citrat* 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 *Sildenafil Citrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Sildenafil Citrat	13F24-N03	20852	40	1402052
Fagron	Sildenafil Citrat	13J15-N01	20927	80	20131030
Euro OTC	Sildenafil Citrat	1311010-01	21621	40	20131209
Caelo	Sildenafil Citrat	160498	22446	40	20160307*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafil Citrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Sildenafil Citrat	1311010-01	21621 [†]	20
Caelo	Sildenafil Citrat	160498	22446 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafil Citrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafil Citrat	2101403	1
Euro OTC	Sildenafil Citrat	1311010-01	4
Euro OTC	Sildenafil Citrat	13110-01	1
Polpharma/Phoenix	Sildenafil Citrat	131101001	1
Fagron	Sildenafil Citrat	13J15-N01	3
Euro OTC	Sildenafil Citrat	14051402	1
Caelo	Sildenafil Citrat	14074707	1
Caelo	Sildenafil Citrat	14074709	1
Caelo	Sildenafil Citrat	14074714	4
Caelo	Sildenafil Citrat	14074710	1
Caelo	Sildenafil Citrat	14074715	3
Caelo	Sildenafil Citrat	1407474	1
Fagron	Sildenafil Citrat	14H11-B01-303183	1
Caelo	Sildenafil Citrat	15097307	1
Caelo	Sildenafil Citrat	15097303	1
Caelo	Sildenafil Citrat	15097312	1
Euro OTC	Sildenafil Citrat	17061405	1
Euro OTC	Sildenafil Citrat	17081504	1
Gehe	Sildenafil Citrat	13F24-N03	1

- 46 733 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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 *Sildenafil Citrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sildenafil Citrat* 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	71 418
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	29	0	46 733

Die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafil Citrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 79,3103 %)

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
20852	20852	0,00	38,42
20927	20852	5,54	39,19
21621	20852	11,91	39,17
22446	22446	0,00	44,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sojalecithin (Instantform)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20539-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sojalecithin (Instantform); Lecithinum e sojae plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* 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 *Sojalecithin (Instantform)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sojalecithin (In...	11371501	20539	40	20120105
Caelo	Sojalecithin (In...	13030504	20985	40	1404399
Caelo	Sojalecithin (In...	13279813	21523	40	20130903

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11145311	20448	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279806	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281605	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11145311	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281620	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371502	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030506	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139012	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	14196305	2
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	14281603	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281618	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262701	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371504	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139001	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139011	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sojalecithin (Instantform)	12139013	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139002	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139008	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279804	1

- 46 735 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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 *Sojalecithin (Instantform)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sojalecithin (Instantform)* 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	71 498
Typ B	0	19	21	73 912
Typ C	0	25	2	46 735

Die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	47,5000 % (> 40,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	92,5926 % (> 81,4815 %)

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
20539	20985	6,29	48,50
20985	20985	0,00	46,83
21523	20985	11,27	51,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20881-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbinsäure; Acidum sorbicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* 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 *Sorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbinsäure	12038025	20881	40	20120315
Caelo	Sorbinsäure	13334008	21460	40	AR-15-FG-007849-01
Caelo	Sorbinsäure	14176214	22592	40	20140708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	13334008	21460 [†]	20
Caelo	Sorbinsäure	14380714	22593	40
Caelo	Sorbinsäure	162080	22616	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 65 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	13334008	3
Caelo	Sorbinsäure	14176209	4
Caelo	Sorbinsäure	14176214	2
Caelo	Sorbinsäure	12038016	9
Caelo	Sorbinsäure	12038025	1
Caelo	Sorbinsäure	12330608	6
Caelo	Sorbinsäure	4811Q-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	12038003	3
Caelo	Sorbinsäure	12330618	12
Caelo	Sorbinsäure	13334003	4
Caelo	Sorbinsäure	13334010	4
Caelo	Sorbinsäure	14176206	4
Caelo	Sorbinsäure	14176212	3
Caelo	Sorbinsäure	14176213	1
Caelo	Sorbinsäure	14380702	2
Caelo	Sorbinsäure	14380704	1
Caelo	Sorbinsäure	14380706	2
Caelo	Sorbinsäure	14380713	2
Caelo	Sorbinsäure	14380714	2
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbinsäure	2575/07142914	1
Caelo	Sorbinsäure	213E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	9280207	2
Caelo	Sorbinsäure	10305208	1
Caelo	Sorbinsäure	10120303	1
Caelo	Sorbinsäure	10305209	1
Caelo	Sorbinsäure	10305213	2
Caelo	Sorbinsäure	105505	1
Caelo	Sorbinsäure	11203806	3
Caelo	Sorbinsäure	11203807	11
Caelo	Sorbinsäure	11203812	1
Phoenix	Sorbinsäure	11203813	1
Phönix	Sorbinsäure	1171	1
Caelo	Sorbinsäure	12038002	2
Caelo	Sorbinsäure	12038009	1
Caelo	Sorbinsäure	12038012	1
Euro OTC	Sorbinsäure	12038020	8
Fagron	Sorbinsäure	121394	1
Caelo	Sorbinsäure	29071201	1
Caelo	Sorbinsäure	5012E-01048	1

- 46 654 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 249 Chargen von 673 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 *Sorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbinsäure* 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	71 498
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	76	32	46 654

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	70,3704 % (> 67,5926 %)

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
20881	21460	5,08	32,36
21460	21460	0,00	31,97
22592	21460	7,93	33,21

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20075-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitol; Sorbitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* 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 *Sorbitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitol	91992409	20075	30	F 2009 000 993
Caelo	Sorbitol	11379309	20499	40	AR-12-FG-011794-01
Caelo	Sorbitol	13278217	21485	40	20130920
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834	40	0000010500
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293	40	20160113*
Euro OTC	Sorbitol	1604007	22539	40	20160428*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 388 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 55 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sorbitol	91992409	20075 [†]	15
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834 [†]	20
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293 [†]	20

- 73 897 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 92 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	5021307	1
Caelo	Sorbitol	11379336	2
Fagron	Sorbitol	12J15-N01	1
Fagron	Sorbitol	12L17-N12	3
Caelo	Sorbitol	13278216	1
Gehe 01.09.2014	Sorbitol	13278217	1
Caelo	Sorbitol	13278241	1
Caelo	Sorbitol	14250807	1
Caelo	Sorbitol	13278249	1
Caelo	Sorbitol	13335307	3
Caelo	Sorbitol	16101303	1
Fagron	Sorbitol	13D08-N27	2
Caelo	Sorbitol	22011305	1
Fagron	Sorbitol	M721140/12L17-N12	1
Caelo	Sorbitol	8081402	1
Phönix 05.11.2012	Sorbitol	1112010-01	1
Caelo	Sorbitol	4091401	1
Caelo	Sorbitol	11379321	1
Phönix Gotha	Sorbitol	10383330	1
Caelo	Sorbitol	11379320	1
Caelo	Sorbitol	11379322	1
Phönix Gotha	Sorbitol	11379332	3
Caelo	Sorbitol	11379337	2
Fagron	Sorbitol	11I09-N11	1
Caelo	Sorbitol	12249108	3
Caelo	Sorbitol	12249109	1
Caelo	Sorbitol	12249110	4
Caelo	Sorbitol	12249124	1
Caelo	Sorbitol	12249126	1
Caelo	Sorbitol	12249139	1
Caelo	Sorbitol	12249140	1
Fagron	Sorbitol	12E30-N24	5
Caelo	Sorbitol	12L07-N12	1
Euro OTC	Sorbitol	1301019-01	2
Caelo	Sorbitol	13278204	1
Caelo	Sorbitol	13278206	1
Caelo	Sorbitol	13278218	1
Caelo	Sorbitol	13278239	1
GEHE 28.11.2014	Sorbitol	13278245	1
Caelo	Sorbitol	13278246	2
Caelo	Sorbitol	13278247	1
Caelo	Sorbitol	13335304	1
Fagron	Sorbitol	13E07-B40	2
Fagron	Sorbitol	13G04-N04	1
Gehe	Sorbitol	1404007-01	4
Fagron	Sorbitol	14E21-B02	1
Euro OTC	Sorbitol	1501048-01	1
Caelo	Sorbitol	15012708	1
Euro OTC	Sorbitol	1506052-01	1
Caelo	Sorbitol	15118902	1
Euro OTC	Sorbitol	1512016-01	1
Caelo	Sorbitol	15208302	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/0513	1
Caelo	Sorbitol	17011305	1
Caelo	Sorbitol	15208311	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/05134013	1
Caelo	Sorbitol	20021501	1
Caelo	Sorbitol	23071201	1
Caelo	Sorbitol	23081401	1
Caelo	Sorbitol	26071402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sorbitol	700476	1
Caelo	Sorbitol	10383323	1
Euro OTC	Sorbitol	150652-01	1
Caelo	Sorbitol	13335302	1
Caelo	Sorbitol	15118901	1
Euro OTC	Sorbitol	1406014-01	1

- 46 670 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 223 Chargen von 673 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 *Sorbitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitol* 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	71 388
Typ B	0	55	0	73 897
Typ C	0	87	5	46 670

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 89,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,5652 % (> 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
20075	20075	0,00	42,41
20499	20499	0,00	42,35
21485	20499	3,16	43,31
21834	21834	0,00	39,35
22293	22293	0,00	39,57
22539	22539	0,00	40,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spironolacton**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21032-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spironolacton; Spironolactonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* 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 *Spironolacton* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21032	42	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21076	40	20130215
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369	30	20160309*
Caelo	Spironolacton	14378715	22385	40	20150211

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 152 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 466 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 165 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Spironolacton	1004035-01	20180	50
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369 [†]	15
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	22386	40
Caelo	Spironolacton	160773	22444	60

- 73 787 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 103 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 57 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	12049130	5
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	5
Caelo	Spironolacton	13124303	7
Caelo	Spironolacton	13124304	4
Caelo	Spironolacton	13124309	5
Caelo	Spironolacton	13124314	1
Sanacorp/Phoenix	Spironolacton	13124315	7
Caelo	Spironolacton	13124317	3
Caelo	Spironolacton	13124321	1
Caelo	Spironolacton	13190309	1
Caelo	Spironolacton	1314309	1
Fagron	Spironolacton	13G03-N09	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08	1
Euro OTC	Spironolacton	1402029-01	1
Caelo	Spironolacton	14378702	3
Caelo	Spironolacton	140202901	1
Caelo	Spironolacton	14378707	1
Caelo	Spironolacton	14378709	1
Noweda	Spironolacton	14378710	2
Stumpf	Spironolacton	14378718	1
Caelo	Spironolacton	14378715	1
Caelo	Spironolacton	14378717	1
Caelo	Spironolacton	150401601	1
Caelo	Spironolacton	5013Q-03249	1
Caelo	Spironolacton	16077303	1
Euro OTC	Spironolacton	1504016-01	1
Fagron	Spironolacton	80616-7	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035-01	1
Caelo	Spironolacton	10159914	1
Euro OTC	Spironolacton	1101013-01	2
Noweda	Spironolacton	1101013-0	1
Sanacorp	Spironolacton	11042612	1
Caelo	Spironolacton	11042602	1
Phönix	Spironolacton	1101013-03	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Spironolacton	11042603	1
ANZAG am 10.05.2012	Spironolacton	11042607	2
Caesar&lorenz,Phoenix	Spironolacton	11042613	1
Caelo	Spironolacton	11G28-N03	1
Fagron	Spironolacton	12/17-n01	1
Fagron	Spironolacton	12/17-N01	1
Sanacorp	Spironolacton	12049103	2
Caelo	Spironolacton	12049109	2
Caelo	Spironolacton	12049105	3
Caelo	Spironolacton	12049110	2
Caelo	Spironolacton	12049118	3
Caelo	Spironolacton	12049123	3
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049119	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049129	2
Fagron	Spironolacton	12I17-N01	1
Gehe	Spironolacton	13D12-N08	2
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Caelo	Spironolacton	2013U-03249	1
Gehe	Spironolacton	11B07-N06	2
Euro OTC	Spironolacton	3513E-03249	1
Fagron	Spironolacton	12J15-N04	1

- 46 659 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 231 Chargen von 673 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 *Spironolacton* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spironolacton* 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	152	0	71 466
Typ B	0	145	20	73 787
Typ C	0	98	5	46 659

Die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0526 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,8788 % (> 86,0606 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,1456 % (> 92,2330 %)

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
21032	21032	0,00	38,05
21076	21032	4,12	40,80
22369	22369	0,00	42,14
22385	22369	21,25	43,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20457-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi; Acaciae gummi dispersione desiccatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* 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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sprühgetrocknete...	11345708	20457	40	AR-13-FG-002496-01
Caelo	Sprühgetrocknete...	14141901	21431	80	AR-15-FG-006809-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	14141901	21431 [†]	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	15413201	22653	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	162331	22853	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	11345715	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12111301	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	15086704	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12138607	2
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12372302	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12138612	1

- 46 755 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 282 Chargen von 673 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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* 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	71 498
Typ B	0	117	3	73 832
Typ C	0	7	0	46 755

Die Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20457	20457	0,00	18,36
21431	21431	0,00	16,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Stärke
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20038-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stärke; Amylum Maydis; Amylum oryzae; Amylum Solani; Amylum tritici; Kartoffelstärke; Maisstärke; Reisstärke; Weizenstärke

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* 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 *Stärke* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Reisstärke	09F02-N03	20038	60	I 2009 000 344
Caelo	Maisstärke	91955439	20181	40	AR-12-FG-002851-01
Fagron	Weizenstärke	10015905	20199	40	AR-12-FG-002706-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kartoffelstärke	09352108	20244	50	P143-11
Caelo	Reisstärke	12068525	20790	40	20120327
Caelo	Kartoffelstärke	12360213	20996	40	1403494
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447	40	AR-16-FG-011433-01
Caelo	Maisstärke	13154914	21827	40	20130529
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965	40	20140207
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	21973	40	20141210
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246	40	20150527
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449	40	20160621*
Caelo	Maisstärke	161385	22450	40	20160621*
Caelo	Reisstärke	16144501	22585	40	20160504

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 590 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 028 Spektren aus insgesamt 1475 Chargen von 382 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 206 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Reisstärke	9F02-N03	20038†	16
Caelo	Maisstärke	91955439	20181†	10
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447†	20
Caelo	Maisstärke	13154914	21827†	20
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965†	20
Klenk	Weizenstärke	104A141114	21973†	20
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246†	20
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449†	20
Caelo	Maisstärke	161385	22450†	20
Caelo	Reisstärke	162180	22642	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 73 746 Spektren aus insgesamt 1797 Chargen von 612 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.

- 112 Spektren von 63 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Reisstärke	64A130304	18
Caelo	Reisstärke	12238704	1
Gutenberg-Apotheke	Reisstärke	12360216	1
Caelo	Reisstärke	P134/14	1
Klenk	Maisstärke	64A080218	9
Caelo	Maisstärke	1179307	1
Caelo	Maisstärke	11179315	2
Caelo	Maisstärke	12238705	2
Caelo	Maisstärke	12238715	3
Bombastus	Kartoffelstärke	12214303	3
Klenk	Kartoffelstärke	94A110512	1
Caelo	Maisstärke	15119011	1
Caelo	Maisstärke	10061146	1
Caelo	Maisstärke	11179307	1
Caelo	Maisstärke	13154904	2
Caelo	Reisstärke	15118607	1
Caelo	Reisstärke	10177507	1
Caelo	Reisstärke	10177515	1
Caelo	Reisstärke	11186027	1
Klenk	Reisstärke	104A120621	8
Caelo	Reisstärke	11186026	2
Caelo	Reisstärke	12166007	2
Caelo	Reisstärke	12238719	1
Caelo	Reisstärke	12238714	2
Caelo	Reisstärke	13005905	2
Caelo	Reisstärke	200613K3	1
Klenk	Reisstärke	84A130304	1
Klenk	Reisstärke	104A130304	5
Caelo	Reisstärke	13005908	1
Caelo	Reisstärke	13089507	1
Caelo	Reisstärke	13305103	2
Caelo	Reisstärke	14011612	1
Caelo	Reisstärke	13305108	1
Caelo	Reisstärke	14011621	1
Noweda	Reisstärke	14023203	3
Caelo	Reisstärke	15119001	1
Caelo	Reisstärke	14025710	1
Caelo	Reisstärke	16101401	1
Caelo	Reisstärke	2212M-01115	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Reisstärke	10061134	2
Caelo	Reisstärke	11132406	1
Fagron	Reisstärke	12L19-N06	1
Nachprüfung	Reisstärke	3709E01116	1
Koisser	Reisstärke	WE07032013	1
Klenk	Weizenstärke	104a141114	1
Klenk	Weizenstärke	104A141114	2
Caelo	Weizenstärke	15124707	1
Caelo	Weizenstärke	1512477	1
Klenk	Weizenstärke	104A160512	1
Klenk	Weizenstärke	10A160512	1
Klenk	Weizenstärke	104A101116	1
Caelo	Weizenstärke	10015911	1
Caelo	Weizenstärke	11146011	1
Caelo	Weizenstärke	11350907	2
Caelo	Weizenstärke	11350911	5

- 46 650 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 235 Chargen von 670 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 *Stärke* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stärke* 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	590	0	71 028
Typ B	0	206	0	73 746
Typ C	0	110	2	46 650

Die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* 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 % (> 99,9885 %)	100,0000 % (> 98,9831 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,0874 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,2143 % (> 95,5357 %)

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
20038	20038	0,00	22,45
20181	20181	0,00	15,70
20199	20199	0,00	17,00
20244	20244	0,00	36,94
20790	20038	5,74	18,66
20996	20996	0,00	45,90
21447	21447	0,00	16,67
21827	21447	5,39	15,31
21965	20996	5,99	43,33
21973	21447	3,64	18,44
22246	20038	5,57	18,04
22449	22449	0,00	44,00
22450	22450	0,00	19,02
22585	22450	5,85	17,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Stearinsäure 50**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20869-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Stearinsäure 50; Acidum stearicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 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 *Stearinsäure 50* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Stearinsäure 50	12241910	20869	40	AR-15-FG-007284-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21793	40	20150126
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21928	40	AR-16-FG-004044-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	22274	40	20150126

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21793 [†]	20
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21928 [†]	20
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	22274 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Stearinsäure 50*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Stearinsäure 50	12241915	4
Caelo	Stearinsäure 50	12241914	1
Caelo	Stearinsäure 50	1224	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241930	2
Phönix	Stearinsäure 50	1224915	1
Caesar & Loretz	Stearinsäure 50	14359310	1
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	1
Caelo	Stearinsäure 50	11103706	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308514	2
Caelo	Stearinsäure 50	12241911	1

- 46 746 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 277 Chargen von 673 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 *Stearinsäure 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 *Stearinsäure 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	160	0	71 458
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	16	0	46 746

Die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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 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
20869	20869	0,00	63,93
21793	21928	2,34	62,19
21928	21928	0,00	62,02
22274	20869	3,98	61,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfacetamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20695-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfacetamid; Sulfacetamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* 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 *Sulfacetamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfacetamid	11085910	20695	40	1402651
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633	40	20140117
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902	40	20150929*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfacetamid	10145802	20140	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633 [†]	20
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Sulfacetamid	1312012-01	4
EuRho/Phönix	Sulfacetamid	131201202	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-01	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-02	2
Industrias GmbH / Ph	Sulfacetamid	64518	1
Caelo	Sulfacetamid	10145802	1
Caelo	Sulfacetamid	10145811	3
Klenk	Sulfacetamid	11085904	3
Caelo	Sulfacetamid	11085909	2
Phönix	Sulfacetamid	11085910	1
Caelo	Sulfacetamid	11085911	4
Caelo	Sulfacetamid	11085912	2
Caelo	Sulfacetamid	11085914	2
Gehe	Sulfacetamid	1112032-01	7
Phoenix	Sulfacetamid	1112032-02	3

- 46 725 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 273 Chargen von 673 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 *Sulfacetamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfacetamid* 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	71 498
Typ B	0	70	10	73 872
Typ C	0	32	5	46 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	87,5000 % (> 83,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	86,4865 % (> 78,3784 %)

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
20695	20695	0,00	64,21
21633	21902	4,97	63,75
21902	21902	0,00	57,80

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfadiazin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20753-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfadiazin; Sulfadiazinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* 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 *Sulfadiazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfadiazin	12164101	20753	40	1402053
Caelo	Sulfadiazin	13150011	21744	40	20130708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	13150011	21744 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Sulfadiazin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	11194204	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Sulfadiazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfadiazin* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20753	20753	0,00	99,92
21744	20753	3,63	99,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfogujacol-Hydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20327-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfogujacol-Hydrat; Sulfogujacolum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogujacol-Hydrat* 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 *Sulfogujacol-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfogujacol-Hy...	10353605	20327	40	AR-13-FG-001235-01
Caelo	Sulfogujacol-Hy...	13405805	21696	30	20140108
Gatt-Koller	Sulfogujacol-Hy...	1156/04152115	21843	40	20150410

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguajacol-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 47 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguajacol-Hydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfoguajacol-Hydrat	13405805	21696 [†]	15
Gatt-Koller	Sulfoguajacol-Hydrat	1156/04152115	21843 [†]	20
Caelo	Sulfoguajacol-Hydrat	15343912	entfällt	12

- 73 905 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Sulfoguajacol-Hydrat*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *Sulfogvajacol-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfogvajacol-Hydrat* 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	71 508
Typ B	0	47	0	73 905
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogvajacol-Hydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 87,2340 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20327	20327	0,00	89,82
21696	20327	22,42	84,55
21843	20327	13,07	86,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **SyrSpend® SF / pH4**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **22494-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

SyrSpend® SF / pH4; SyrSpend® SF Alka; SyrSpend® SF pH4

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend® SF / pH4* 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 *SyrSpend® SF / pH4* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22494	40	1608351
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-311720	22496	40	1608352

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend*[®] SF / pH4. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 384 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend*[®] SF / pH4.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22495	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-311720	22497	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22718	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 614 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 *SyrSpend*[®] SF / pH4.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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 *SyrSpend® SF / pH4* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *SyrSpend® SF / pH4* 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	71 538
Typ B	0	89	31	73 832
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend® SF / pH4* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	74,1667 % (> 71,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
22494	22494	0,00	24,24
22496	22496	0,00	25,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tannin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20018-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tannin; Tanninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* 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 *Tannin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tannin	81318508	20018	80	I 2009 000 302
Caelo	Tannin	12336016	21608	40	20121127
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653	40	20131011

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tannin	12336016	21608 [†]	20
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 158 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	14031913	3

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	11302307	7
Herbasinica	Tannin	12171101	7
Fagron	Tannin	12H14N05	1
Fagron	Tannin	12H14-N05	4
A.H.D.	Tannin	13E27-N08	3
Caelo	Tannin	2211Q-01052	1
Caelo	Tannin	9128601	1
Caelo	Tannin	12336009	10
Caelo	Tannin	12171106	11
Hirsch	Tannin	1811209	1
Caelo	Tannin	10019007	2
Phönix	Tannin	10313107Retest	1
Caelo	Tannin	10315107	3
Caelo	Tannin	10315110	3
Fagron	Tannin	11C09-N05	1
Noweda	Tannin	11G01-N08	1
Sanacorp	Tannin	12171102	1
Caelo	Tannin	12171103	2
Caelo	Tannin	12171110	2
Caelo	Tannin	12336001	14
Caelo	Tannin	12301515	1
Caelo	Tannin	12336005	2
Caelo	Tannin	12336007	2
Sanacorp	Tannin	12336011	1
Caelo	Tannin	12336013	4
Caelo	Tannin	12336014	4
Gehe	Tannin	12336016	8
Caelo	Tannin	1236001	1
Fagron	Tannin	12E21-N04	5
Fagron	Tannin	12A27-N01	2
Caelo	Tannin	13031401	1
Fagron	Tannin	13B28-N08	1
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	2
Caelo	Tannin	14031903	1
Caelo	Tannin	14031912	3
Caelo	Tannin	14031915	2
Caelo	Tannin	14031918	2
Caelo	Tannin	14031919	5
Fagron	Tannin	14A07-B01-293468	5
Caelo	Tannin	14031920	1
Fagron	Tannin	14E07-B03-298480	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-0858	1
Fagron	Tannin	14J06B04299398	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-299398	1
Caleo/Phoenix	Tannin	14K17-B08-306993	1
phönix	Tannin	15/AKD65	1
Caelo	Tannin	15091504	1
Caelo	Tannin	15091509	1
Caelo	Tannin	1509503	1
Caelo	Tannin	15243801	3
Caelo	Tannin	15243802	2
Fagron	Tannin	160300069	1
Fagron	Tannin	160300029	1
Caelo	Tannin	21101305	1
Caelo	Tannin	28011502	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	3335/08134613	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	333508134613	2
Caelo	Tannin	4413I1052	1
Nachprüfung	Tannin	5210A-01052	1
Caelo	Tannin	1524308	1

- 46 604 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 228 Chargen von 673 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 *Tannin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tannin* 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	71 458
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	156	2	46 604

Die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,7342 % (> 96,8354 %)

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
20018	20018	0,00	49,40
21608	20018	16,40	50,39
21653	20018	15,66	51,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20403-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Taurin; Taurinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* 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 *Taurin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Taurin	10K15-N01	20403	40	20101118
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108	40	20130822
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21893	40	20150430
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21992	40	9167
Euro OTC	Taurin	1602011	22370	40	20160218*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 110 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108 [†]	10
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21893 [†]	20
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21992 [†]	20
Euro OTC	Taurin	1602011	22370 [†]	20
Euro OTC	Taurin	1607035	22795	40

- 73 842 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 23 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmorgana	Taurin	1000140138	1
Gehe 18.06.2013	Taurin	1106088	1
hannes	Taurin	1202125	2
Euro OTC	Taurin	1111012-01	1
Euro OTC	Taurin	1203018-01	3
Euro OTC	Taurin	1302016-01	5
Euro OTC	Taurin	1306024-01	7
Euro OTC	Taurin	1306024-02	2

- 46 739 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Taurin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin* 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	71 418
Typ B	0	110	0	73 842
Typ C	0	23	0	46 739

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

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
20403	22370	3,59	77,79
21108	22370	2,37	71,80
21893	21992	0,99	70,08
21992	21992	0,00	69,96
22370	22370	0,00	69,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Testosteron**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20961-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Testosteron; Testosteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* 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 *Testosteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Testosteron	12F13-N02	20729	40	20120628
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	20961	40	1402309
Caelo	Testosteron	13406004	21370	40	20131219
Caelo	Testosteron	13406004	21371	40	20131219

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970	40	20150526
Caelo	Testosteron	15244906	21987	40	20150814
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994	40	20151119
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232	40	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561	40	20160510*
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI	35	20150526
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI	24	20150814
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994SI	22	20151119
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI	25	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561SI	34	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 118 Spektren aus insgesamt 1481 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 293 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Testosteron	10F14-N01	20242	40
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	20591	40
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970†	20
Caelo	Testosteron	15244906	21987†	20
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994†	20
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232†	20
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707	40
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI†	19
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI†	14
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994SI†	10
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI†	10
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 73 659 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 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 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Testosteron	1106011-03	6
Caelo	Testosteron	12176305	3
Euroo/Phoenix	Testosteron	1307001-01	7
Caelo	Testosteron	13134806	4
Spirig	Testosteron	13406003	1
Caelo	Testosteron	13406004	2
Fagron	Testosteron	13G10-N03	3
Fagron	Testosteron	13I26-N08	1
Fagron	Testosteron	13L09-B03-294148	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-01	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-1	1
Phönix Gotha	Testosteron	1408015-01	1
Caelo	Testosteron	14201105	1
Caelo	Testosteron	14355605	1
Fagron	Testosteron	GTJ151103	1
Shandong Northwest Manu...	Testosteron	GTJ160510	1
NWM CHina	Testosteron	TE150402	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	2
Euro OTC	Testosteron	110611-003	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1207005-02	2
Großhandel	Testosteron	12F13-N02	2
Caelo	Testosteron	13134804	1
Großhandel	Testosteron	13610-N03	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-1	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-2	1
Euro OTC	Testosteron	3x1106011-03	1
Caelo	Testosteron	APL00034466T	1
Caelo	Testosteron	12176301	1

- 46 711 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 260 Chargen von 673 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteron* 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	426	74	71 118
Typ B	0	169	124	73 659
Typ C	0	36	15	46 711

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* 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 % (> 99,9886 %)	85,2000 % (> 84,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	57,6792 % (> 56,6553 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	70,5882 % (> 64,7059 %)

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
20729	22232	16,46	41,15
20961	20961	0,00	39,53
21370	20961	8,08	37,90
21371	20961	6,96	38,11
21970	22232	3,37	36,95
21987	22232	3,35	35,95
21994	22232	2,96	34,84
22232	22232	0,00	35,85
22561	22561	0,00	30,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Testosteronpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20880-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteronpropionat; Testosteroni propionas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* 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 *Testosteronpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Testosteronpropi...	12163607	20880	40	AR-15-FG-000623-01
Euro OTC	Testosteronpropi...	1109024-02	21644	40	1503607
Euro OTC	Testosteronpropi...	1511003	22230	40	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1512023	22288	30	20151230*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1511003	22230SI	28	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1512023	22288SI	30	20151230*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 208 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 410 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 85 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	21644 [†]	20
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003	22230 [†]	20
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023	22288 [†]	15
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003	22230SI [†]	15
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023	22288SI [†]	15

- 73 867 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 176 Spektren von 84 Apo-Ident-Kunden aus 83 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix / AHD	Testosteronpropionat	40/14	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-01	1
Caelo	Testosteronpropionat	1109024-02	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163610	3
Caelo	Testosteronpropionat	12163612	6
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-03	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163613	1
phoenix	Testosteronpropionat	12163615	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163616	5
Caelo	Testosteronpropionat	12163617	5
Caelo	Testosteronpropionat	12163619	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08-N02	16
Fagron	Testosteronpropionat	13F05-N04	12
Phönix	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287647	7
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	3
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25B05287648	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1409037-01	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-291977	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296960	1
Fagron	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	2
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	3
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02-304721	1
Caelo	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	4
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02304722	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003002	4
Euro OTC	Testosteronpropionat	1504023-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003-01	2
Caelo	Testosteronpropionat	15169504	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444703	4
Fagron	Testosteronpropionat	15D03-B02-310694	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-312867	2
Fagron	Testosteronpropionat	15k03-b03	1
Fagron	Testosteronpropionat	36513M1	2
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B-03-315218	1
Caelo	Testosteronpropionat	36814m1	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03TP	2
Caelo	Testosteronpropionat	106212376	1
Fagron	Testosteronpropionat	6081201	1
Caelo	Testosteronpropionat	612212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	903312376	1
Caelo	Testosteronpropionat	614E2376	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235809	1
Finze	Testosteronpropionat	10366002	1
Fagron	Testosteronpropionat	10L03-N16	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235821	1
Fagron	Testosteronpropionat	11/12-N03	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-01	1
Phönix/Euro	Testosteronpropionat	110301002	1
Phönix	Testosteronpropionat	1103010-02	1
Caelo	Testosteronpropionat	1108212376	1
Andor	Testosteronpropionat	1109024-03TP	1
Fagron	Testosteronpropionat	11C21-N09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	11G15-N07	1
Fagron	Testosteronpropionat	11K18-N04	7
Fagron	Testosteronpropionat	12/10-N08	1
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Caelo	Testosteronpropionat	12060102	3
Caelo	Testosteronpropionat	12163607	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163605	1
Caelo	Testosteronpropionat	1263607	1
Fagron	Testosteronpropionat	12A02-N05	6
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Fagron	Testosteronpropionat	12E04-N01	4
Fagron	Testosteronpropionat	12J10-N08	5
Fagron	Testosteronpropionat	12E29-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10N-08	1
Fagron	Testosteronpropionat	13/03-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	20121012-3	1
Caelo	Testosteronpropionat	2013U-02376	1
Fagron	Testosteronpropionat	32012M1	3
Fagron	Testosteronpropionat	24411M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	3613M-02376	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	970116/1	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12E04N01TP	2
Anzag 21.02.2013	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	3
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12J10-N08TP	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP-12J10-N08Tp	1

- 46 586 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 206 Chargen von 673 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 *Testosteronpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteronpropionat* 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	208	0	71 410
Typ B	0	85	0	73 867
Typ C	0	176	0	46 586

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,1154 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 96,5909 %)

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
20880	20880	0,00	8,05
21644	21644	0,00	6,62
22230	22230	0,00	8,41
22288	22288	0,00	8,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracain Base**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20947-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tetracain Base; Tetracainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* 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 *Tetracain Base* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	20947	40	20130108
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	21603	40	AR-14-FG-012475-01
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650	40	20140205
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	21659	40	20140205
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	22299	30	20160128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 428 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 215 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tetracain Base	10H05-N08	20231	40
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	21603 [†]	20
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650 [†]	80
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	21659 [†]	20
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	22299 [†]	15
Euro OTC	Tetracain Base	1606009	22717	40

- 73 737 Spektren aus insgesamt 1801 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 67 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracain Base	12081501	1
Euro OTC	Tetracain Base	1312034-01	8
GEHE 04.05	Tetracain Base	1405025-01	2
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-2490207	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-290207	1
GEHE 02.05.2014	Tetracain Base	14A16-B04-290208	5
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-292916	3
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08	2
Phoenix Goettin	Tetracain Base	14G30-B08-297306	1
Fagron	Tetracain Base	TC0090913	2
Euro OTC	Tetracain Base	151022-01	1
Fagron	Tetracain Base	2913Q-07165	1
Fagron	Tetracain Base	5111202	1
Phönix	Tetracain Base	3465093	2
Fagron	Tetracain Base	11D07-N20	1
Phönix	Tetracain Base	11g12-n13	1
Fagron	Tetracain Base	11G12-N13	3
Fagron	Tetracain Base	11101-N09	1
Phönix 19.06.2012	Tetracain Base	11L09-N03	3
Fagron	Tetracain Base	12F26-N05	2
Fagron	Tetracain Base	12F29-N05	8
phönix, 14.11.2012	Tetracain Base	12F-29-N05	1
Fagron	Tetracain Base	12f29-n05	1
Fagron	Tetracain Base	12H23-N07	2
Anzag 08.03.13	Tetracain Base	12L19-N10	7
Phönix	Tetracain Base	1303018-01	1
Fagron	Tetracain Base	13D30-N11	2
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297307	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290209	1

- 46 695 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 258 Chargen von 673 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 *Tetracain Base* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracain Base* 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	190	0	71 428
Typ B	0	168	47	73 737
Typ C	0	63	4	46 695

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	78,1395 % (> 76,7442 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	94,0299 % (> 89,5522 %)

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
20947	21603	2,48	47,96
21603	21603	0,00	48,49
21650	22299	5,08	47,69
21659	21603	4,48	48,79
22299	22299	0,00	44,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20037-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tetracainhydrochlorid; Tetracaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* 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 *Tetracainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracainhydroch...	83228149	20037	30	I 2009 000 288
Caelo	Tetracainhydroch...	12019822	20924	40	20120228
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1506040	21845	40	20150713*
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1512019	22285	30	20151228*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 478 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 115 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	20215	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040	21845 [†]	20
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019	22285 [†]	15
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	22708	40

- 73 837 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 337 Spektren von 124 *Apo-Ident*-Kunden aus 97 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	24
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	12
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155711	9
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	18
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	15
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	3
Alliance Health 22.08.2...	Tetracainhydrochlorid	6093549	3
Gatt-Koller / Phoenix	Tetracainhydrochlorid	80/02140614	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990834	2
gehe	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	19
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	130301201	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	23
EuroTOC / Noweda	Tetracainhydrochlorid	131000601	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155705	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155706	11
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13155710	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155714	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155724	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155727	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290278	2
euroct/gehe	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	15
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	141101901	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293966	2
Alliance Health	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14c18d03300199	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	1
Euro/Phönix	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196102	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196104	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437104	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-313594	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	17081503	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	4827030	2
BASF/ Phoenix	Tetracainhydrochlorid	6093547	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	9070003	1
gehe, 03.01.2013	Tetracainhydrochlorid	10118211	2
Anzag 19.06.2012	Tetracainhydrochlorid	10118218	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118225	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10A29-N12	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	5
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-02	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	9
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	111001002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	11110010-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11C22-N04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11I15-N12	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019802	4
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	12019803	1
Phoenix 26.03.2013	Tetracainhydrochlorid	12019809	1
Gehe 07.03.2013	Tetracainhydrochlorid	12019810	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019815	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019812	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019816	11
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019820	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	7
Noweda	Tetracainhydrochlorid	120700-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12h24-n05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N050696/1050	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	8
gehe	Tetracainhydrochlorid	1303012	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13G02-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13k25-b04-290276	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	20160812-2	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13q11-n07	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	212131/221630-0002	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	27111305	1
Finze	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2906009V-03	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3413U02039	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2906009V-04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3913I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4313E-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140902601	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155720	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14090-26	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300202	1
Jenne	Tetracainhydrochlorid	13D11-No7	1

- 46 425 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 193 Chargen von 673 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 *Tetracainhydrochlorid*-mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracainhydrochlorid* 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	71 478
Typ B	0	75	40	73 837
Typ C	0	301	36	46 425

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	65,2174 % (> 62,6087 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	89,3175 % (> 88,4273 %)

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
20037	20037	0,00	56,11
20924	21845	6,42	55,63
21845	21845	0,00	56,05
22285	22285	0,00	55,58

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20044-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracyclinhydrochlorid; Tetracyclini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* 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 *Tetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracyclinhydro...	09C25-N10	20044	30	I 2009 000 352
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1302012-01	21079	40	1411585
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21427	39	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21428	40	20130807
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1506012	21835	40	0000010322
Caelo	Tetracyclinhydro...	161167	22468	40	20160504*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 229 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 389 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	21427 [†]	20
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	21428 [†]	20
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012	21835 [†]	20
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	161167	22468 [†]	20
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	22545	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 142 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	103201301	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353616	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	10
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	16
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	16
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201302	3
Alliance Health 22.08.2...	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	5
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294455	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13J22-N04	1
Phönix/Euro	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	6
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	7
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080605	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080606	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	14120007-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364601	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364617	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364616	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-299498	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303912	3
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-311707	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-313591	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-Bo5-303912	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230707	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	5091202	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21111404	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	100403401	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	5
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	100518-62	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	111002901	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1204039	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	12040390	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	7
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	120403902	1
200, 14.11.2012	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138106	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353603	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353609	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1235613	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12J15-N05	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353612	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12E10-N05	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140410-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	141200701	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2612Q-02378	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	150601201	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	28021315	1

- 46 620 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 235 Chargen von 673 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 *Tetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracyclinhydrochlorid* 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	229	0	71 389
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	135	7	46 620

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,3799 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	95,0704 % (> 92,9577 %)

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
20044	20044	0,00	32,97
21079	21079	0,00	29,09
21427	21835	6,55	30,60
21428	21835	2,74	30,72
21835	21835	0,00	29,73
22468	22468	0,00	28,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thalidomid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21552-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thalidomid; Thalidomidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* 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 *Thalidomid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552	40	1503608
Caelo	Thalidomid	13395704	21739	40	20140207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552 [†]	20
Caelo	Thalidomid	13395704	21739 [†]	20
Caelo	Thalidomid	162703	22774	40

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Thalidomid*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Thalidomid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thalidomid* 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	71 538
Typ B	0	80	0	73 872
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21552	21552	0,00	45,45
21739	21552	15,99	55,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Theophyllin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20723-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin; Theophyllinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* 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 *Theophyllin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin	12166316	20723	40	1402055
Caelo	Theophyllin	12341101	21740	40	20121115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin	12341101	21740 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12341101	1
Caelo	Theophyllin	12341104	1
Caelo	Theophyllin	12166305	3

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12166306	1
Caelo	Theophyllin	12166311	1
Caelo	Theophyllin	12166312	1
Caelo	Theophyllin	3912A-02382	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Theophyllin	12166315	2

- 46 751 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Theophyllin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin* 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	11	0	46 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20723	20723	0,00	76,39
21740	20723	7,64	77,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20831-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat; Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12145301	20831	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12363708	20992	40	20130116
Caelo	Theophyllin-Ethy...	13268609	21549	40	1412133

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	15380302	22589	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM / Phoenix	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	KNC0896J14	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* 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	71 498
Typ B	0	37	3	73 912
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20831	21549	5,09	56,24
20992	21549	3,92	53,32
21549	21549	0,00	53,98

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thiaminchloridhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20566-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; Aneurinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* 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 *Thiaminchloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Thiaminchloridhy...	12D16-N02	20566	40	1402585
Caelo	Thiaminchloridhy...	11371302	20570	40	20120131
Caelo	Thiaminchloridhy...	14069502	21478	40	20140321
Caelo	Thiaminchloridhy...	14069502	21511	40	8986
Euro OTC	Thiaminchloridhy...	1211008-02	21647	40	20121122
Caelo	Thiaminchloridhy...	160156	22477	40	20160316*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 280 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	L11030345	20386	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	20406	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1008026	20529	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	20533	40
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	10316406	20538	40
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	21478 [†]	20
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	21511 [†]	20
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-02	21647 [†]	20
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	160156	22477 [†]	20

- 73 672 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Thiaminchloridhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371309	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	8121405	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	4071402	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	10111401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11061401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12091407	1
Sanacorp	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	13296610	4
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	13E22-No8	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15003201	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	190115006	1
Finze	Thiaminchloridhydrochlorid	9216114	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371313	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371319	3
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-01	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	3312A-01119	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	L1305038-01	1

- 46 736 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 269 Chargen von 673 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 *Thiaminchloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiaminchloridhydrochlorid* 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	71 378
Typ B	0	200	80	73 672
Typ C	0	25	1	46 736

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	71,4286 % (> 70,3571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	96,1538 % (> 84,6154 %)

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
20566	20566	0,00	40,44
20570	21511	6,73	43,76
21478	21511	6,04	43,36
21511	21511	0,00	43,25
21647	20566	11,43	41,23
22477	22477	0,00	36,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20003-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thymol; Thymolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* 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 *Thymol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thymol	82563169	20003	30	I 2009 000 265
Caelo	Thymol	14025805	21469	40	20140127
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639	40	20131219
Euro OTC	Thymol	1510004	21943	40	20151016*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 468 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thymol	14025805	21469 [†]	20
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639 [†]	20
Euro OTC	Thymol	1510004	21943 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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.

- 49 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymol	11178716	1
Caelo	Thymol	2031503	1
Caelo	Thymol	11178718	1
Sanacorp	Thymol	1135816	1
Caelo	Thymol	11358607	3
Caelo	Thymol	11358608	1
Phönix	Thymol	11358610	2
Caelo	Thymol	11358616	2
Fagron	Thymol	12B06-N11	2
Euro OTC	Thymol	1202028-01	1
Fagron	Thymol	12E30-N11	1
Fagron	Thymol	12H29-N02	3
Fagron	Thymol	12K01-N02	3
Noweda	Thymol	12k01-no2	1
Frey+Lau GmbH/Phönix	Thymol	1312022-01	3
Fagron	Thymol	12M29-N02	1
Caelo	Thymol	13147502	1
Caelo	Thymol	13288802	4
Caesar § Lorenz GmbH	Thymol	13288806	1
PHOENIX 26.03.2014	Thymol	14025802	4
Caelo	Thymol	14025805	1
Caelo	Thymol	14025809	2
Euro OTC	Thymol	1410007-01	2
Caelo	Thymol	14310601	1
Caelo	Thymol	14310605	1
Caelo	Thymol	15130106	1
Caelo	Thymol	19061303	1
Euro OTC	Thymol	20151012-1	1
Fagron	Thymol	713575	1
ACM / Herba	Thymol	KNC1166J14	1

- 46 713 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 258 Chargen von 673 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 *Thymol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymol* 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	150	0	71 468
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	49	0	46 713

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 87,7551 %)

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
20003	20003	0,00	47,88
21469	20003	4,27	48,10
21639	20003	7,69	47,71
21943	21943	0,00	42,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tobramycinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20951-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tobramycinsulfat; Tobramycini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* 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 *Tobramycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tobramycinsulfat	12G03-N03	20951	40	1404541
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624	40	1508071
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832	40	8963
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240	40	9202

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252	40	20151208*
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359	30	20150928
Audor	Tobramycinsulfat	AP 15061047002 T	22393	40	1608462

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 275 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624 [†]	20
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832 [†]	20
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240 [†]	20
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252 [†]	20
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359 [†]	15
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832SI	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240SI	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252SI	60

- 73 677 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Tobramycinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PHOENIX 31.01.2014	Tobramycinsulfat	1202006-01	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Tobramycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tobramycinsulfat* 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	71 348
Typ B	0	219	56	73 677
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	79,6364 % (> 78,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20951	20951	0,00	13,69
21624	21624	0,00	16,33
21832	21832	0,00	20,98
22240	22240	0,00	48,59
22252	22252	0,00	24,21
22359	21832	8,49	24,38
22393	22393	0,00	18,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tosylchloramid-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20133-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tosylchloramid-Natrium; Tosylchloramidum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* 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 *Tosylchloramid-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tosylchloramid-N...	09359512	20133	40	20091230
Caelo	Tosylchloramid-N...	13103201	20864	40	20130424
Caelo	Tosylchloramid-N...	13361602	21115	40	1407634

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	21480	60
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	162366	22773	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 58 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103207	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103206	7
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103210	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361608	2
Euro OTC	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B03-29401	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361607	3
Phoenix goettin	Tosylchloramid-Natrium	14183509	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B3-294701	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183505	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	181970-003	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11/07-N06	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11J07-N06	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116709	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11210803	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12277005	3
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116708	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11D19-N05	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	12/22-B02-288834	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323605	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323601	1
Synopharm am 10.09.2012	Tosylchloramid-Natrium	12323607	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323608	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323609	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323606	1
Sanacorp	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103201	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103202	1
PHOENIX am 12.06.2012	Tosylchloramid-Natrium	181970-0001	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	Ch12H09-N01	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15039603	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	1310206	1

- 46 704 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 254 Chargen von 673 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 *Tosylchloramid-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tosylchloramid-Natrium* 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	71 498
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	57	1	46 704

Die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,2759 % (> 93,1034 %)

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
20133	21115	9,03	32,86
20864	21115	10,36	29,22
21115	21115	0,00	31,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tranexamsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20397-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tranexamsäure; Acidum tranexamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* 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 *Tranexamsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tranexamsäure	11J11-N05	20397	40	AR-12-FG-010245-01
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654	40	20140331
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727	40	AR-15-FG-008937-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654 [†]	20
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Tranexamsäure*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	12D11-N02	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	13G24-N21	1
Caelo	Tranexamsäure	20110429	1

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Tranexamsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tranexamsäure* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
20397	20397	0,00	79,87
21654	20397	13,77	78,26
21727	21727	0,00	83,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tretinoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20474-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tretinoin; Tretinoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* 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 *Tretinoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tretinoin	11284703	20474	40	AR-13-FG-001228-01
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747	40	1507085
Caelo	Tretinoin	15028403	21757	40	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878	20	20150717

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940	40	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574	40	20160603*
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI	40	1507085
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI	40	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI	40	20150717
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI	40	20151102*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 238 Spektren aus insgesamt 1483 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 501 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tretinoin	9364503	20195	41
zu erfassen	Tretinoin	zu erfassen	20220	40
Fagron	Tretinoin	11A27-N01	20239	40
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747 [†]	20
Caelo	Tretinoin	15028403	21757 [†]	20
Caelo	Tretinoin	15239503	21878 [†]	40
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940 [†]	20
Caelo	Tretinoin	162915	22779	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780	40
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI [†]	20
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI [†]	20
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI [†]	20
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI [†]	20
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574SI	40
Caelo	Tretinoin	162915	22779SI	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 73 451 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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.

- 227 Spektren von 109 *Apo-Ident*-Kunden aus 89 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	1304028-02	9
EuRho/Sanacorp	Tretinoin	130402802	2
Caelo	Tretinoin	13278102	6
Caelo	Tretinoin	13308004	5
Caelo	Tretinoin	13B05-B02-287360	5
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287361	2
Fagron	Tretinoin	13C11-N06	1
Fagron	Tretinoin	13D30-N14	2
Euro OTC	Tretinoin	1402007-01	5
Fagron	Tretinoin	13D30N14	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007	1
Euro OTC	Tretinoin	140200701	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	7
Euro OTC	Tretinoin	1402007-03	5
Caelo	Tretinoin	14040504	6
Caelo	Tretinoin	14093502	2
Caelo	Tretinoin	14093503	2
Fagron	Tretinoin	14093505	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-01	11
Sanacorp	Tretinoin	1411016-02	7
Euro OTC	Tretinoin	141107602	1
Caelo	Tretinoin	14252710	2
Caelo	Tretinoin	14252702	3
Caelo	Tretinoin	14252801	2
Caelo	Tretinoin	14252706	1
Phönix	Tretinoin	14D09-B04	2
Anzag/Henry Lamotte	Tretinoin	15078303	2
Phönix	Tretinoin	14D09-B04-293224	2
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Caelo	Tretinoin	15078305	1
Caelo	Tretinoin	1510007-01	5
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293594	1
Caelo	Tretinoin	151000701	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-02	6
Caelo	Tretinoin	15437303	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308722	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308856	1
Noweda	Tretinoin	15F01-B06-315491	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	1604059-01	1
Caelo	Tretinoin	16070001	1
Noweda	Tretinoin	1008021-02	2
gehe	Tretinoin	11225511	2
Euro OTC	Tretinoin	10429AX21	1
Caelo	Tretinoin	3041302	1
Caelo	Tretinoin	711212563	1
Euro OTC	Tretinoin	1109014-02	5
Fagron	Tretinoin	11K29-N01	2
FARGON	Tretinoin	11a27-n01	1
Phoenix am 19.06.2012	Tretinoin	11K01-N02	1
Caelo	Tretinoin	12023302	14
Sanacorp	Tretinoin	12/06-N01	1
Caelo	Tretinoin	12102902	1
Caelo	Tretinoin	12102903	4
Caelo	Tretinoin	12320205	4
Caelo	Tretinoin	12320207	2
Caelo	Tretinoin	12320303	1
Caelo	Tretinoin	12367101	2
Caelo	Tretinoin	12367103	4
Caelo	Tretinoin	12367104	1
Caelo	Tretinoin	12D05-N08	3
Großhandel	Tretinoin	12I06-N01	5
Fagron	Tretinoin	12I06-N01	1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-01	6
Euro OTC	Tretinoin	13041028-01	1
cealo	Tretinoin	13195002	11
Caelo	Tretinoin	13278105	2
Caelo	Tretinoin	13308003	1
Caelo	Tretinoin	13278104	2
Caelo	Tretinoin	14093504	1
Euro OTC	Tretinoin	14110116-02	1
Caelo	Tretinoin	15239502	1
Fagron	Tretinoin	20120601	2
Caelo	Tretinoin	412051/4	1
Caelo	Tretinoin	5012I-02563	1
Caelo	Tretinoin	12320203	3
Fagron	Tretinoin	13D30-N14-3365319091	1
Kehr	Tretinoin	1109014-01	1
Caelo	Tretinoin	11225506	1
Caelo	Tretinoin	13195008	1
Caelo	Tretinoin	11225504	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	11225515	1
Caelo	Tretinoin	12102904	2
Caelo	Tretinoin	12320201	1
Caelo	Tretinoin	12320204	1
Caelo	Tretinoin	12320209	3
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	12320211	1
Kehr	Tretinoin	12320301	2
Sanacorp	Tretinoin	12320302	1
Caelo	Tretinoin	131950002	1

- 46 535 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 199 Chargen von 673 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 *Tretinoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tretinoin* 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	380	0	71 238
Typ B	0	500	1	73 451
Typ C	0	156	71	46 535

Die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	99,8004 % (> 99,2016 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	68,7225 % (> 67,4009 %)

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
20474	20474	0,00	21,18
21747	21747	0,00	24,53
21757	21757	0,00	22,00
21878	21747	11,39	21,37
21940	21940	0,00	24,54
22574	22574	0,00	24,14

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triamcinolon, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20564-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolon, mikronisiert; Triamcinolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* 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 *Triamcinolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolon, mi...	12A03-N09	20564	40	1403253
Fagron	Triamcinolon, mi...	12A03-N09	20730	40	20120117
Fagron	Triamcinolon, mi...	12K07-N13	20936	80	AR-15-FG-003373-01
Caelo	Triamcinolon, mi...	15106905	22273	30	20150527

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 428 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 55 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106905	22273 [†]	15
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106905	22605	40

- 73 897 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	100/AKD6	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295210	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12F01-N19	4
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13C26-N04	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13D30-N15	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	13J07-N08	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Phönix	Triamcinolon, mikronisiert	NS0608M	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11D28-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11G26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12146612	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12Do2-N14	1

- 46 743 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 277 Chargen von 673 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 *Triamcinolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolon, mikronisiert* 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	180	10	71 428
Typ B	0	55	0	73 897
Typ C	0	15	4	46 743

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* 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 % (> 99,9886 %)	94,7368 % (> 93,1579 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 89,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20564	20564	0,00	34,55
20730	20936	19,33	45,40
20936	20936	0,00	51,48
22273	20936	3,39	51,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triamcinolonacetonid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20765-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolonacetonid; Triamcinoloni acetonidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* 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 *Triamcinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolonacet...	12E15-N03	20765	40	1412051
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1303001-02	20910	40	20130815
Caelo	Triamcinolonacet...	13256607	21061	80	AR-15-FG-003755-01
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1211013-02	21072	30	20130417

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triamcinolonacet...	13379921	21587	40	1503634
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1508008	21883	40	20150902*
Fagron	Triamcinolonacet...	15C19-B06-308572	21962	40	20150402
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1601021	22313	30	20160119*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1605010	22572	40	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1608005	22752	40	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1605010	22572SI	25	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1608005	22752SI	22	20160906*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 467 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 151 Spektren aus insgesamt 1479 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 344 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetamid	80890079	20007	20
Fagron	Triamcinolonacetamid	12E15-N03	20765 [†]	10
Caelo	Triamcinolonacetamid	12301505	20769	50
Fagron	Triamcinolonacetamid	13C13-N20	21043	40
Caelo	Triamcinolonacetamid	13379921	21587 [†]	20
Euro OTC	Triamcinolonacetamid	1508008	21883 [†]	20
Fagron	Triamcinolonacetamid	15C19-B06-308572	21962 [†]	20
Euro OTC	Triamcinolonacetamid	1601021	22313 [†]	15
Caelo	Triamcinolonacetamid	160945	22473	60
Euro OTC	Triamcinolonacetamid	1508008	21883SI	30
Fagron	Triamcinolonacetamid	15C19-B06-308572	21962SI	19
Caelo	Triamcinolonacetamid	160945	22473SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 73 608 Spektren aus insgesamt 1798 Chargen von 615 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 206 *Apo-Ident*-Kunden aus 244 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3051402	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	4111408	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	6051401	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	7041501	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	100/AKD4	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	100/AKD2	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1206008-01	7
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	17
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-01	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173703	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-01	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-02	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124801	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124805	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124807	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124808	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124809	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124810	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124811	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256603	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256604	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256606	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1326N11	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13379902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256608	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379904	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379903	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379905	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379906	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379911	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379912	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379913	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379914	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379919	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379922	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	21
Fagron	Triamcinolonacetonid	13c13-n20	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	47
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15N03	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N26	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-b04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289025	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	3
Noweda	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289029	1
Apomix/Phönix	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289029	2
Fargon	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289030	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289030	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289031	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-02	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	2
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-01	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-02	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-01	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-02	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-01	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201302	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-02	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188303	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14188304	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355101	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	14255104	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355102	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355103	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355104	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355702	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355703	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355708	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355711	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30B01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01-296287	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297620	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-01	5
NEWCHEM / Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15040007-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-02	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-01	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-02	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150800802	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1514Q2516	1
Farmabios S.p.A./Caesar...	Triamcinolonacetonid	15233901	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233902	7
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233903	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233904	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233905	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233908	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430106	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-309194	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313596	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15g31-b07-314046	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010-01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318664	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17061406	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	26081405	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	289027	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29011503	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29081501	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	31101414	1
AUDOER/ Alliance Health...	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	2
Oberlinden Apotheke	Triamcinolonacetonid	B0544/114010	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1094M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	Nw0635M	1
NEWCHEM S.P.A.	Triamcinolonacetonid	NV0994M	1
Oberlinden-Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/1	1
Eigen/Defektur	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1811211	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3041206	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061303	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061205	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	7H30-N03	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	80616-5	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5121302	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	9041305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9081305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364429	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1013I-02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220311	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220340	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220332	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220341	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1107212516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220342	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110004-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110005-01	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	111005-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11101208	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-01	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-02	10
Caesar&lorenz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	11267705	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267707	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267710	2
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	11267711	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267714	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
anzag am 29.06.2012	Triamcinolonacetonid	11267720	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267721	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	11B22-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	1201506	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-01	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	120600801	1
Gehe/Phönix	Triamcinolonacetonid	1209040-02	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	120904002	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1210-n09	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1217307	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173701	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173705	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173707	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173710	5
Caesar&lorenz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12301503	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	122301508	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301501	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301504	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301506	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301507	7
Phoenix 11.03.2013	Triamcinolonacetonid	12301508	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301509	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301510	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301515	12
Ph.Eur.7,0	Triamcinolonacetonid	12301518	5
Kehr	Triamcinolonacetonid	1267708	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08-N01	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15/N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	30
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12G6008-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13021408	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13121201	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1312407	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124803	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124804	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124806	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K24N-N01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150400701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233906	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16011407	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1802212516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1601312516	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20031302	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20130912-5	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2513M02516	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	3212U-02516 (NP)	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	411082-1-P	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	4613E2516	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	700124-0007	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	95/AKD34	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	APB0544/11101	2
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APB0544/111010T	3
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	B0544/111040	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	C22H25CIN209	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	B0544/111404	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	Ch-B11267704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	NS0571M	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0996M	2
Klenk	Triamcinolonacetonid	NS1680M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS2571M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV2998M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV0635M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364422	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11N11-N10	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1210-N09	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	130704301	1

- 45 997 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 046 Chargen von 673 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 *Triamcinolonacetonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolonacetonid* 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	467	0	71 151
Typ B	0	344	0	73 608
Typ C	0	737	28	45 997

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 98,7152 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 98,2558 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,3399 % (> 95,9477 %)

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
20765	20765	0,00	8,92
20910	21061	4,21	6,98
21061	21061	0,00	7,91
21072	21061	1,69	10,10
21587	21587	0,00	5,95
21883	21883	0,00	7,01
21962	21587	4,26	7,53
22313	22313	0,00	7,85
22572	22572	0,00	10,37
22752	22752	0,00	6,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triclosan**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20005-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triclosan; Triclosanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* 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 *Triclosan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triclosan	83452249	20005	30	I 2009 000 266
Caelo	Triclosan	13391808	21509	40	20131211
Caelo	Triclosan	14121209	21591	40	20140718
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	21615	40	20140710

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Triclosan	1507041	21856	40	20150804*
Euro OTC	Triclosan	1510045	22227	40	20150511*
Euro OTC	Triclosan	1602003	22373	30	20160204*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 358 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 256 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triclosan	83452249	20005 [†]	1
Caelo	Triclosan	13391808	21509 [†]	20
Caelo	Triclosan	14121209	21591 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	21615 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1507041	21856 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1510045	22227 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1602003	22373 [†]	15
Caelo	Triclosan	160846	22453	60
Euro OTC	Triclosan	1607002	22674	40
Caelo	Triclosan	162808	22775	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 73 696 Spektren aus insgesamt 1797 Chargen von 615 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.

- 1045 Spektren von 227 *Apo-Ident*-Kunden aus 247 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	12L06-N01	48
Fagron	Triclosan	434083	1
Gehe	Triclosan	4394083	3
Fargon	Triclosan	4394403	1
Anzag/	Triclosan	5846205	5
BASF Grenzach/Noweda	Triclosan	5900346	1
Fagron	Triclosan	9000383	2
Fagron	Triclosan	10006226	2
Fagron	Triclosan	10666066	1
Fagron	Triclosan	106666066	1
Fagron	Triclosan	11777748	2
Rondell Apotheke	Triclosan	11965460	1
Fagron	Triclosan	52/942	1
Caelo	Triclosan	3041408	1
Euro OTC	Triclosan	1006024-01	1
Caelo	Triclosan	8081401	1
Caelo	Triclosan	10290812	1
Fagron	Triclosan	10J18-N01	2
EuRho	Triclosan	1107030-01	5
Gehe	Triclosan	11/19-N11	1
Caelo	Triclosan	11076716	1
Caelo	Triclosan	11076715	1
Caelo	Triclosan	11076717	3
Caelo	Triclosan	11238002	1
Caelo	Triclosan	11238011	3
Fagron	Triclosan	11238004	1
Caelo	Triclosan	11238003	2
Caelo	Triclosan	11238014	1
Caelo	Triclosan	11238009	2
Caelo	Triclosan	1125204	1
Fagron	Triclosan	11A05-N13	1
Caelo	Triclosan	11D20-N10	6
Anzag am 24.05.2012	Triclosan	11d20-n10	3
Fagron	Triclosan	11H09-N02	10
Gehe	Triclosan	11J28-N02	10
Fagron	Triclosan	11L19-N11	7
Caelo	Triclosan	12003201	5
Caelo	Triclosan	12003202	4
Caelo	Triclosan	12003205	13
Caelo	Triclosan	12003210	6
EuRho	Triclosan	1202018-01	3
Euro OTC	Triclosan	1202018-02	2
Euro OTC	Triclosan	120203-02	1
Gehe	Triclosan	1206034-01	3
Gehe	Triclosan	1206034-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1211025-01	10
Fagron	Triclosan	1209213402	1
Caelo	Triclosan	1214510	1
Caelo	Triclosan	12145901	3
anzag, 26.11.2012	Triclosan	12145902	5
Caelo	Triclosan	12145906	7
Caelo	Triclosan	12145907	10
Caelo	Triclosan	12145908	8
Caelo	Triclosan	12145909	11
Gehe	Triclosan	12145910	12
Caelo	Triclosan	12145917	1
Fagron	Triclosan	1214I03402	1
Caelo	Triclosan	12359104	6
Gehe	Triclosan	12359105	10
Caelo	Triclosan	12359106	13
Caelo	Triclosan	12359107	1
Caelo	Triclosan	12359108	9
Caelo	Triclosan	12359109	7
Caelo	Triclosan	12359110	6
Phönix, 02.08.2013	Triclosan	12359111	9
Caelo	Triclosan	12359112	5
Caelo	Triclosan	12359114	3
Caelo	Triclosan	12c21-n05	7
Gehe	Triclosan	12C21-N05	32
Fagron	Triclosan	12C21-n05	1
Fargon	Triclosan	12C21-N05	2
Fagron	Triclosan	12d02-n02	1
Anzag	Triclosan	12G09-N09	7
Fagron	Triclosan	12G09-no9	1
Fagron	Triclosan	12G17-N04	45
Fagron	Triclosan	12G17-n04	1
Fagron	Triclosan	12g17-n04	6
Fagron	Triclosan	12G17N04	2
Krieger	Triclosan	12g17-N04	1
Fagron	Triclosan	12G17-No4	1
Fagron	Triclosan	12L06-0003	1
Anzag 18.04.13 ek: 8.89EUR	Triclosan	12L06N01	1
Gehe	Triclosan	12L06-n01	3
Caelo	Triclosan	12L06-N01/0005900346	1
Fagron	Triclosan	12L06-N01	1
Fagron	Triclosan	13/10-N02	1
Euro OTC	Triclosan	1303011-01	6
Euro OTC	Triclosan	130301101	1
Euro OTC	Triclosan	1307050-01	6
Caelo	Triclosan	13247805	1
Caelo	Triclosan	13247903	2
Sanacorp	Triclosan	13247904	8
Caelo	Triclosan	13247905	9
Caelo	Triclosan	13391801	2
Caelo	Triclosan	13391802	2
Gehe	Triclosan	13391804	7
Sanacorp	Triclosan	13391807	9
Caelo	Triclosan	13391808	7
Gehe	Triclosan	13391811	1
Fagron	Triclosan	13A11-N03	15
Fagron	Triclosan	13a11n03	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-No3	1
Fagron	Triclosan	13A11-N03	1
Caelo	Triclosan	13D02-N02	86
Fagron	Triclosan	13D02N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	13d02-N02	1
Fagron	Triclosan	13D02-N-02	1
Sanacorp	Triclosan	13D02-No2	1
Fagron	Triclosan	13D02-N0Z	1
Fagron	Triclosan	13Do2-No2	2
Fagron	Triclosan	13Do2-N02	1
Fagron	Triclosan	13H08-N10	25
Fagron	Triclosan	13H08N10	1
Fagron	Triclosan	13H08-N-10	1
Fagron	Triclosan	13H08-N100450/1231	1
Fagron	Triclosan	13H09-N01	60
Fagron	Triclosan	13H09N01	1
Fagron	Triclosan	13H09-No1	2
Fagron	Triclosan	13H09-N01	1
Fagron	Triclosan	13J10-N02	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13L-18-835	1
Fagron	Triclosan	13L18-35-289995	1
Phonix	Triclosan	13L18-B35	8
Fagron	Triclosan	13L18-B35289995	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289983	2
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289984	5
Fagron	Triclosan	13L18B35289984	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	10
Fagron	Triclosan	13L-18-B35-289985	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289986	4
Gehe	Triclosan	13L18-B35-289987	7
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289988	2
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289992	1
Caelo	Triclosan	13L18B35289993	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289993	4
Fagron	Triclosan	13L18B35-289993	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289994	5
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289995	7
Phönix	Triclosan	13L8-B35	1
Euro OTC	Triclosan	1401038-01	9
Euro OTC	Triclosan	140103801	1
Fagron	Triclosan	1403217068	1
Caelo	Triclosan	14052101	5
Caelo	Triclosan	14052102	10
Caelo	Triclosan	14052103	11
Gehe	Triclosan	14052105	1
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	6
Euro OTC	Triclosan	1408024-01	7
Euro OTC	Triclosan	140603201	1
Caelo	Triclosan	14121203	1
Caelo	Triclosan	14121204	4
Caelo	Triclosan	14121207	9
Caelo	Triclosan	14121209	2
Caelo	Triclosan	14121210	3
Caelo	Triclosan	14121211	5
Caelo	Triclosan	14121214	2
Caelo	Triclosan	14121215	10
Caelo	Triclosan	14121220	1
Caelo	Triclosan	14205901	2
Caelo	Triclosan	14205902	4
Caelo	Triclosan	14205903	10
Caelo	Triclosan	14205904	2
Caelo	Triclosan	14211211	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	14f23-b02-29385	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-293852	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295757	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295758	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295759	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295760	3
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295761	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295762	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295764	3
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295765	4
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295947	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295948	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-2959947	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-300219	4
Phönix	Triclosan	14F23-Bo2-29575	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-01	2
Kremer/Phönix	Triclosan	15/157/T	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-02	3
Euro OTC	Triclosan	1505009-01	4
Euro OTC	Triclosan	1507041-01	4
Euro OTC	Triclosan	1510045-01	2
EuRho	Triclosan	151004501	1
Caelo	Triclosan	15121202	1
Noweda	Triclosan	15203603	9
Caelo	Triclosan	15203604	5
Caelo	Triclosan	15203606	5
Caelo	Triclosan	15203607	6
Caelo	Triclosan	15203608	2
Caelo	Triclosan	1520603	1
Caelo	Triclosan	15301501	1
Caelo	Triclosan	15301502	3
Caelo	Triclosan	15301503	2
Caelo	Triclosan	15301504	3
Caelo	Triclosan	15301505	5
Caelo	Triclosan	15301506	2
Caelo	Triclosan	15301510	1
Caelo	Triclosan	15301511	1
Caelo	Triclosan	15301512	3
Fagron	Triclosan	15C10-B06	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310031	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310032	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-311161	5
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312980	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312981	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312982	5
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312983	2
Fagron	Triclosan	15C10B06312983	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310037	6
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310035	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-30039	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310038	5
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310039	1
Fragron	Triclosan	15G07-B03-310040	2
Euro OTC	Triclosan	1602003-01	2
Caelo	Triclosan	16084603	2
Caelo	Triclosan	16021306	1
Caelo	Triclosan	16084601	1
Fagron	Triclosan	17G07-B03-310038	1
Caelo	Triclosan	20021304	1
Caelo	Triclosan	2213M-03402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	2513Q-03402	1
Caelo	Triclosan	23121409	1
Caelo	Triclosan	2613Q-03402	1
Fagron	Triclosan	2901313402	1
Caelo	Triclosan	4212E-03402	1
Fagron	Triclosan	700228-0005	1
Caelo	Triclosan	5012E-03402	1
Fagron	Triclosan	C12H7C1302	1
Caelo	Triclosan	Ch:002/0913	2
Euro OTC	Triclosan	CHB1303011-01	1
Fagro/Sanacorp	Triclosan	TCS0214037	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03	1
Caelo	Triclosan	P144/14	1
Gehe	Triclosan	11/28-N02	1
Fagron	Triclosan	12G09N09	1

- 45 717 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 044 Chargen von 673 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 *Triclosan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triclosan* 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	260	0	71 358
Typ B	0	256	0	73 696
Typ C	0	1025	20	45 717

Die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,6563 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	98,0861 % (> 97,7990 %)

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
20005	20005	0,00	58,74
21509	22373	2,55	58,06
21591	22373	3,55	58,86
21615	22373	2,42	60,38
21856	21856	0,00	56,24
22227	22227	0,00	54,74
22373	22373	0,00	56,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Trometamol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20004-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* 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 *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Trometamol	83303189	20004	30	I 2009 000 276
Fagron	Trometamol	13E22-N05	20856	40	20130709
Caelo	Trometamol	14050002	21358	40	20140220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 508 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Trometamol	161688	22629	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 247 Spektren von 131 *Apo-Ident*-Kunden aus 84 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	213E-02519	1
Caelo	Trometamol	313I-02519	1
Caelo	Trometamol	314Q2519	1
Caelo	Trometamol	8031301	1
Gehe	Trometamol	11025103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	1001312519	1
Caesar & Loretz	Trometamol	11160707	3
Gehe	Trometamol	11160708	1
Caelo	Trometamol	11160711	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Trometamol	11160714	4
GEHE	Trometamol	11376005	7
Caelo	Trometamol	11376006	8
Euro OTC	Trometamol	1203005-02	2
Fagron	Trometamol	11H08-N05	1
Apotheke in Steinkuhl	Trometamol	120104/11	1
Caelo	Trometamol	12113502	4
Caelo	Trometamol	12113506	8
Caelo	Trometamol	12113508	1
Caelo	Trometamol	12113510	1
Caelo	Trometamol	12113511	1
Anzag	Trometamol	12113512	12
Caelo	Trometamol	12113515	5
Fagron	Trometamol	12E25-B40	1
Fagron	Trometamol	12I27-N03	2
Fagron	Trometamol	12I27-N03	1
Fagron	Trometamol	12I27-No3	2
Fagron	Trometamol	12k14n05	1
Fagron	Trometamol	12K14-N05	3
Fagron	Trometamol	12k14no5	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02-286158	4
Fagron	Trometamol	13/19-B02-293595	1
Caelo	Trometamol	13095901	9
Caelo	Trometamol	13051401	1
Caelo	Trometamol	13095902	14
Caelo	Trometamol	13095910	3
Caelo	Trometamol	13095905	1
Caelo	Trometamol	13095911	14
Caelo	Trometamol	13095912	15
Phönix Gotha	Trometamol	1319-B02-286158	1
Caelo	Trometamol	13095913	3
Caelo	Trometamol	13095915	1
Caelo	Trometamol	13339103	6
Caelo	Trometamol	13339107	4
Caelo	Trometamol	13339108	8
Caelo	Trometamol	1339103	1
Fagron	Trometamol	13C08-N07	3
Caelo	Trometamol	13C-08-N07	1
Fagron	Trometamol	13E22-N05	7
Fagron	Trometamol	13I19-B02	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Caelo	Trometamol	14050002	4
Caelo	Trometamol	14050003	4
Caelo	Trometamol	14050004	2
Caelo	Trometamol	14050006	1
Caelo	Trometamol	14332402	11
Caelo	Trometamol	14332404	1
Caelo	Trometamol	14332403	1
Caelo	Trometamol	15070304	6
Caelo	Trometamol	15070308	6
Caelo	Trometamol	15070307	1
Caelo	Trometamol	15070309	1
Caelo	Trometamol	15070311	2
Caelo	Trometamol	15094401	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	15094404	1
Caelo	Trometamol	15277602	1
Caelo	Trometamol	15377602	4
Caelo	Trometamol	15377604	1
Caelo	Trometamol	15377605	1
Caelo	Trometamol	18081503	1
Caelo	Trometamol	26111201	1
Fagron	Trometamol	286158	1
Caelo	Trometamol	27111304	1
Fagron	Trometamol	294101	1
Sanacorp	Trometamol	3686G018	1
Caelo	Trometamol	3713E-02519	1
Fagron	Trometamol	8386E050	1
Merck	Trometamol	8386F017	1
Sanacorp	Trometamol	8386F030	1
Fagron	Trometamol	C4H11N03	1
Caelo	Trometamol	12113507	3

- 46 515 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 206 Chargen von 673 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 *Trometamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Trometamol* 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	71 508
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	241	6	46 515

Die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	97,5709 % (> 96,3563 %)

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
20004	20004	0,00	35,81
20856	20004	12,47	39,59
21358	20004	6,88	34,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tropicamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20598-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tropicamid; Tropicamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* 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 *Tropicamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	20598	40	20120413
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	20626	40	20120413
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	21685	40	AR-15-FG-001641-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
zu erfassen	Tropicamid	zu erfassen	20514	40
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	21685 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tropicamid	12B01-N02	1
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	1
Fagron	Tropicamid	12F18-N06	4
Fagron	Tropicamid	12I04-n03	1
Fagron	Tropicamid	13A30-N06	1
Fagron	Tropicamid	13L-31-B08-292075	1
Fagron	Tropicamid	13L31-B08-289830	1
Fagron	Tropicamid	14D23-B04	1
Fagron	Tropicamid	20021302	1
Fagron	Tropicamid	23071508	1
Fagron	Tropicamid	Ch12L04-N03	2
Fagron	Tropicamid	Ch13L31-B08-289830	1

- 46 746 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Tropicamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tropicamid* 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	71 498
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	14	2	46 746

Die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	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
20598	21685	7,35	40,07
20626	21685	10,09	37,89
21685	21685	0,00	42,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tryptophan**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20336-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tryptophan; Tryptophanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* 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 *Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tryptophan	11G25-N02	20336	40	20110805
Fagron	Tryptophan	09L28-N03	20369	40	20091229
Fagron	Tryptophan	10I28-806	20387	40	AR-13-FG-000201-01
Fagron	Tryptophan	14B05-B32-293485	21784	40	AR-15-FG-009473-01
Euro OTC	Tryptophan	1506003	21866	40	0000010317
Euro OTC	Tryptophan	1506003	21871	40	0000010317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 378 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tryptophan	14B05-B32-293485	21784 [†]	20
Euro OTC	Tryptophan	1506003	21866 [†]	20
Euro OTC	Tryptophan	1506003	21871 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmorgana	Tryptophan	1000140147	1
Fagron	Tryptophan	11D15-N04	1
Fagron	Tryptophan	11G25-N02	3
Caelo	Tryptophan	131046	1
Fagron	Tryptophan	13J10-N03	1
Fagron	Tryptophan	Ch12K02-N05	1
Euro OTC	Tryptophan	1111044-01	1
Euro OTC	Tryptophan	1212010-01	6
Euro OTC	Tryptophan	1302021-01	1
Euro OTC	Tryptophan	1307004-01	3
Euro OTC	Tryptophan	1404027-01	2
Fagron	Tryptophan	12B14-N15	1

- 46 740 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 276 Chargen von 673 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 *Tryptophan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tryptophan* 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	71 378
Typ B	0	60	0	73 892
Typ C	0	22	0	46 740

Die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 72,7273 %)

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
20336	21784	2,90	59,11
20369	20387	1,68	58,66
20387	20387	0,00	58,78
21784	21784	0,00	58,62
21866	21866	0,00	57,74
21871	21871	0,00	57,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrosin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **21574-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tyrosin; Tyrosinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* 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 *Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	21574	40	1411030
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	21586	40	20140217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tyrosin	10D28-N17	20428	40
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	21574 [†]	20
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	21586 [†]	20

- 73 872 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 *Tyrosin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrosin	12H09-N09	1
Euro OTC	Tyrosin	L1210050-01	1
Euro OTC	Tyrosin	L1401037	1
Dr. Behr	Tyrosin	WE14080018	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 46 758 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 284 Chargen von 673 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 *Tyrosin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrosin* 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	71 538
Typ B	0	76	4	73 872
Typ C	0	4	0	46 758

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8558 %)	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
21574	21574	0,00	69,52
21586	21574	12,04	67,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrothricin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20732-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tyrothricin; Tyrothricinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* 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 *Tyrothricin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	20732	40	1509178
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683	40	AR-15-FG-001172-01
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876	40	AR-15-FG-015005-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 146 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683 [†]	20
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876 [†]	20
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683SI	60
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876SI	46

- 73 806 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Tyrothricin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrothricin	13A14-N04	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 *Tyrothricin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrothricin* 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	71 498
Typ B	0	68	78	73 806
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	46,5753 % (> 44,5205 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20732	20732	0,00	38,53
21683	21683	0,00	36,51
21876	21876	0,00	39,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ubidecarenon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20392-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ubidecarenon; Ubidecarenonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* 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 *Ubidecarenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE-11100005	20392	40	AR-12-FG-008250-01
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	21247	40	20121009
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388	40	AR-15-FG-009220-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ubidecarenon	10H19-N10	20360	40
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388 [†]	20
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030	22696	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ubidecarenon	10H19-N-10	1
Fagron	Ubidecarenon	14H26-B04-298244	1
Cfm Oskar Tropitzsch	Ubidecarenon	5300001	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1403020-02	1
Fagron	Ubidecarenon	14E12-B06-293861	1
Euro OTC	Ubidecarenon	L1403020-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	L1412004-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1104003-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 279 Chargen von 673 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 *Ubidecarenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ubidecarenon* 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	71 498
Typ B	0	100	0	73 852
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20392	20392	0,00	49,46
21247	21388	9,45	55,53
21388	21388	0,00	55,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Uridin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20744-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Uridin; Uridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* 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 *Uridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744	55	1402481
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	21895	40	20131129

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 95 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 523 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 25 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744 [†]	5
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	21895 [†]	20

- 73 927 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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.

- 32 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Uridin	11G07-N04	1
Fagron	Uridin	12091402	1
Fagron	Uridin	13D08-N26	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Uridin	13D29-N06	4
Fagron	Uridin	13K18-B31	4
Fagron	Uridin	13D29-N06	1
Fagron	Uridin	14051405	1
Fagron	Uridin	16101301	1
Fagron	Uridin	14F02-B09	1
Fagron	Uridin	14F02-B09-305467	2
Fagron	Uridin	721010040	2
Fagron	Uridin	22041301	1
Fagron	Uridin	721110090	4
Audor Pharma	Uridin	AP721060040/5U	2
Audor Pharma	Uridin	AP30514U	4
Audor Pharma	Uridin	AP30514IB1500001AXU	2

- 46 730 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 272 Chargen von 673 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 *Uridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Uridin* 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	95	0	71 523
Typ B	0	25	0	73 927
Typ C	0	31	1	46 730

Die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 93,6842 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 76,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	96,8750 % (> 87,5000 %)

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
20744	20744	0,00	45,04
21895	20744	3,81	42,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Valin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20405-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Valin; Valinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Valin* 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 *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Valin	L1006023-01	20405	40	AR-12-FG-007776-01
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953	40	9198
Euro OTC	Valin	1604055	22571	40	20160601*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Valin	11A19-N15	20737	40
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953 [†]	20
Euro OTC	Valin	1609009	22799	40

- 73 852 Spektren aus insgesamt 1804 Chargen von 615 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Valin	L1309029-01	1
Fagron	Valin	121259	1
Euro OTC	Valin	L1106045-01	1
Euro OTC	Valin	L1309029-02	1
Fagron	Valin	13B13-N05	1

- 46 757 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 283 Chargen von 673 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 *Valin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Valin* 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	71 498
Typ B	0	97	3	73 852
Typ C	0	5	0	46 757

Die Substanz/Substanzgruppe *Valin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	97,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8557 %)	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
20405	20405	0,00	21,41
21953	21953	0,00	19,75
22571	22571	0,00	19,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vancomycinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	21748-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vancomycinhydrochlorid; Vancomycini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* 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 *Vancomycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1407047-01	21748	40	AR-15-FG-008950-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1506029	21826	40	AR-15-FG-009077-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	21748 [†]	20
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	21826 [†]	20
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	21748SI	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	21826SI	60

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *Vancomycinhydrochlorid*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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 *Vancomycinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vancomycinhydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	47	113	73 792
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	29,3750 % (> 27,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
21748	21748	0,00	27,19
21826	21826	0,00	33,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vanillin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20204-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vanillin; Vanillinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* 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 *Vanillin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Vanillin	10L22-N17	20204	40	AR-12-FG-002700-01
Caelo	Vanillin	14044413	21737	40	20140227
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738	40	20130926
Caelo	Vanillin	15135302	21924	40	20150417
Caelo	Vanillin	160895	22484	40	20160421*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 418 Spektren aus insgesamt 1484 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Vanillin	7F29-N07	20217	40
Caelo	Vanillin	14044413	21737 [†]	20
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738 [†]	20
Caelo	Vanillin	15135302	21924 [†]	20
Caelo	Vanillin	160895	22484 [†]	20

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 30 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vanillin	314Q2548	1
Dr.Hollborn	Vanillin	6082015	1
Fagron	Vanillin	8L05-N07	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Vanillin	10066830	2
Fagron	Vanillin	10L22-N17	1
Caelo	Vanillin	112901	1
Fagron	Vanillin	11G28-N09	1
Caelo	Vanillin	12071401	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079401	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079412	4
Caelo	Vanillin	12079417	1
Caelo	Vanillin	12079424	1
Sanacorp	Vanillin	12H09-N06	4
Caelo	Vanillin	12h09-n06	1
Fagron	Vanillin	12Ko7-N19	1
Hedinger/Ebert	Vanillin	13A30-N10	1
Fagron	Vanillin	13I01-N07	1
Fagron	Vanillin	13J01-N07	3
Caelo	Vanillin	15154006	1
Caelo	Vanillin	15154020	1
Caelo	Vanillin	90961269	1

- 46 732 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 268 Chargen von 673 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 *Vanillin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vanillin* 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	71 418
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	29	1	46 732

Die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	96,6667 % (> 86,6667 %)

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
20204	20204	0,00	29,42
21737	22484	6,42	30,23
21738	22484	6,01	30,11
21924	20204	10,02	28,06
22484	22484	0,00	31,75

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wachse / Fette
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20033-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachse / Fette; Adeps solidus; Adeps solidus W35; Cera alba; Cera flava; Cetyl palmitas 15; Cetyl palmitat 15; Hartfett W35; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Natrii laurylsulfuricum; Natriumdodecylsulfat; Oleum cacao; Paraffin, mikrokristallin; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Wachs, gebleicht; Wachs, gelb

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* 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 *Wachse / Fette* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wachs, gelb	83038199	20033	30	I 2009 000 295

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kakaobutter	81070139	20035	65	I 2009 000 296
Caelo	Hartfett, pastil...	10158804	20174	40	20100709
Caelo	Natriumdodecylsu...	10229510	20237	40	20100819
Caelo	Hartfett, pastil...	09318225	20339	40	AR-12-FG-008588-01
Caelo	Paraffin, mikrok...	11100708	20400	40	20110407
Caelo	Hartparaffin, Pl...	11166916	20461	40	AR-13-FG-001125-01
Spinnrad	Wachs, gebleicht	1012402004	20747	40	20121101
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	20865	40	1402429
Caelo	Natriumdodecylsu...	13099011	20986	40	1403108
Caelo	Hartfett, pastil...	12158122	21067	40	20120627
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433	40	20131011
Caelo	Kakaobutter	13292013	21482	40	20130924
Caelo	Wachs, gebleicht	13378619	21483	20	1509364
Caelo	Hartfett, pastil...	14126203	21521	40	20140425
Caelo	Paraffin, mikrok...	14307104	21682	40	AR-15-FG-005277-01
Caelo	Hartparaffin, Pl...	13390413	21731	40	20131213
Caelo	Paraffin, mikrok...	14307106	21766	40	20141014
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	21875	40	20141219
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880	40	1604639
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984	40	AR-16-FG-007435-01
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244	40	20141125
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245	40	20151007
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325	40	20151013
Caelo	Paraffin, mikrok...	154128	22330	40	20160112*
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338	40	20150115
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348	40	20150122
Caelo	Hartparaffin, Pl...	15232004	22349	40	20150701
Caelo	Natriumdodecylsu...	15344503	22352	40	20151022
Caelo	Hartfett, pastil...	160278	22479	40	20160407*
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486	40	20160323*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1235 Spektren von 31 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 70 383 Spektren aus insgesamt 1459 Chargen von 377 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben,

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 755 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kakaobutter	81070139	20035 [†]	5
Caelo	Wachs, gelb	11285001	20338	40
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	20532	40
Caelo	Wachs, gebleicht	10364838	20610	40
zu erfassen	Kakaobutter	zu erfassen	21014	40
zu erfassen	Kakaobutter	zu erfassen	21015	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21316	30
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433 [†]	20
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	21465	60
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21522	40
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307104	21682 [†]	20
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	21731 [†]	20
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307106	21766 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	21875 [†]	20
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984 [†]	20
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244 [†]	20
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325 [†]	20
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	154128	22330 [†]	20
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338 [†]	20
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348 [†]	20
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	22349 [†]	20
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	22352 [†]	20
Caelo	Hartfett, pastilliert	160278	22479 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486 [†]	20
Caelo	Wachs, gebleicht	161631	22587	40
Caelo	Wachs, gelb	162750	22767	40

- 73 197 Spektren aus insgesamt 1783 Chargen von 607 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.

- 1044 Spektren von 167 *Apo-Ident*-Kunden aus 410 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109616	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345905	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	P182/14	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243411	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	1909E-02328	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158104	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243301	5
Bombastus	Hartfett, pastilliert	277212	3
Anzag	Kakaobutter	11117816	3
Caelo	Kakaobutter	11079612	2
Caelo	Kakaobutter	12040802	1
Caelo	Kakaobutter	12342003	8
Klenk	Wachs, gelb	280A130115	12
Bombastus	Wachs, gelb	267702	2
Klenk	Wachs, gelb	290A120627	5
Caelo	Wachs, gelb	1214816	1
Caelo	Wachs, gelb	11017318	3
Caelo	Wachs, gelb	12124810	7
Caelo	Wachs, gelb	12367916	5
Caelo	Wachs, gelb	12367901	16
Caelo	Wachs, gelb	12367904	6
Caelo	Wachs, gelb	12367916-3429311150	1
Fagron	Wachs, gelb	12D23-N05	2
Caelo	Wachs, gelb	14336607	6
Caelo	Wachs, gelb	14189912	3
Caelo	Wachs, gelb	13031206	9
Caelo	Wachs, gelb	1436607	1
Caelo	Wachs, gelb	15292003	1
Bombastus	Wachs, gelb	279999	1
Bombastus	Wachs, gelb	285109	1
Caelo	Wachs, gelb	P146/14	1
Anzag	Cetylpalmitat 15	12018208	11
Gehe	Cetylpalmitat 15	8209646	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	12
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131911	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131914	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	14
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295910	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	11021502	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131906	11
Caelo	Cetylpalmitat 15	14041505	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060705	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060706	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213705	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213710	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351601	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213709	1
Apotärze	Cetylpalmitat 15	1421371	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351602	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351612	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351609	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301704	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301709	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301711	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053803	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301705	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	10068402	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	11042019	2
Gehe	Cetylpalmitat 15	11216007	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204c	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018215	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12082901	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	122228801/Int212191	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12124811	3
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12228801	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228808	5
Kehr	Cetylpalmitat 15	12228818	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	1228808	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331919	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12C27-N07	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	12D19-No2	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1313190	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060709	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	26071201	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	30101301	1
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	3012U01241	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12G04-N18	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243401	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243409	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243412	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243418	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243420	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243419	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126202	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	1412602	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126203	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126209	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126205	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126210	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126216	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338704	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338706	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338708	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06-303380	1
Cae4lo	Hartfett, pastilliert	15185002	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	15111402	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185003	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185005	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06-308708	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	16021503	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17041401	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	263489	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109617	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	287287	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109623	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11285001	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	7101304	1
sanacorp	Hartfett, pastilliert	267773	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158813	1
Purren Apotheke	Hartfett, pastilliert	10I03-N08	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345904	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345909	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345917	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345918	10
Caelo	Hartfett, pastilliert	1135917	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12111204	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158109	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158114	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158115	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	2
Gehe	Hartfett, pastilliert	13243403	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13D10-N06	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	24011302	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	273759	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	2511A-02328	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126204	1
China Medica	Hartfett, pastilliert	3244303	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	60084402	1
Fargon	Hartfett, pastilliert	41319264	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	B: 11109606	1
Noweda	Hartfett W35	16027801	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109213	4
Unisan	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109214	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390406	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390408	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1523002	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286511	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286504	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	152320004	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295405	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194101	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11021202	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194106	1
Kehr	Hartparaffin, Plätzchen	11166916	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363205	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252205	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363220	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252211	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252221	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109203	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109221	1
Caelo	Kakaobutter	13140404	24
Caelo	Kakaobutter	13140405	3
Caelo	Kakaobutter	13140407	20
Caelo	Kakaobutter	13292001	2
Caelo	Kakaobutter	13140409	1
Caelo	Kakaobutter	13292007	11
Caelo	Kakaobutter	13292012	3
Caelo	Kakaobutter	13292013	7
Caelo	Kakaobutter	14045104	21

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	14123611	5
Caelo	Kakaobutter	14123617	3
Caelo	Kakaobutter	14123620	3
Caelo	Kakaobutter	14348906	4
Caelo	Kakaobutter	15088904	1
Caelo	Kakaobutter	14348908	1
Euro OTC	Kakaobutter	11079604	1
Caelo	Kakaobutter	11034718	1
Caelo	Kakaobutter	11034719	1
Caelo	Kakaobutter	11117813	3
Caelo	Kakaobutter	11117806	2
Caelo	Kakaobutter	11117820	1
Caelo	Kakaobutter	12040803	2
Caelo	Kakaobutter	12040807	1
Caelo	Kakaobutter	12040810	1
Caelo	Kakaobutter	12270201	2
Caelo	Kakaobutter	12270202	26
Caelo	Kakaobutter	12270203	5
Caelo	Kakaobutter	12270205	5
Caelo	Kakaobutter	12270206	11
Caelo	Kakaobutter	12270209	1
Caelo	Kakaobutter	12270210	2
Caelo	Kakaobutter	12270212	10
Anzag	Kakaobutter	12342004	2
Caelo	Kakaobutter	13027202	5
Caelo	Kakaobutter	13027204	4
Caelo	Kakaobutter	13027207	6
gehe 26.08.13	Kakaobutter	13027221	6
Caelo	Kakaobutter	13027224	4
Caelo	Kakaobutter	13027226	4
Caelo	Kakaobutter	13027227	3
Caelo	Kakaobutter	13140401	1
Caelo	Kakaobutter	13140402	1
Caelo	Kakaobutter	13140406	3
Caelo	Kakaobutter	13292006	1
Caelo	Kakaobutter	13292011	2
Spinnrad	Kakaobutter	512300202	1
Caelo	Kakaobutter	71326048	2
Caelo	Kakaobutter	1392013	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307106	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	52622395	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153010	2
Gehe	Natriumdodecylsulfat	14127404	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127411	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411302	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14224206	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14283904	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15095403	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	26031508	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014604	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014606	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099006	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099008	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	11220208	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153003	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153004	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153019	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	515A-03176	1
Caelo	Kakaobutter	13292015	1
Caelo	Kakaobutter	13292019	1
Caelo	Kakaobutter	14304703	1
Caelo	Kakaobutter	11079607	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274303	5
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	3042012M1	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111201	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12065104	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12095101	1
Noweda	Paraffin, mikrokristallin	12266304	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12355001	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	30101202	1
Phönix	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1136206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286503	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126217	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338703	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	10356001	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	20071501	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12I04-N11	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243416	1
Phytocomm	Hartfett, pastilliert	209314	2
Klenk	Wachs, gelb	280A120627	4
Klenk	Wachs, gelb	280-A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	280A13011A	1
Klenk	Wachs, gelb	280A140306	4
Klenk	Wachs, gelb	280A150528	5
Klenk	Wachs, gelb	282A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	282A140306	1
Klenk	Wachs, gelb	290A150716	1
Klenk	Wachs, gelb	290A081210	1
Klenk	Wachs, gelb	290A110803	1
Klenk	Wachs, gelb	290A140903	1
Caelo	Wachs, gelb	6111407	1
Caelo	Wachs, gelb	10121302	1
Caelo	Wachs, gelb	4031403	1
Finze	Wachs, gelb	10145002	1
Caelo	Wachs, gelb	10145019	1
Caelo	Wachs, gelb	10364810	1
Caelo	Wachs, gelb	10364814	1
Caelo	Wachs, gelb	10364829	1
Caelo	Wachs, gelb	10364837	1
Caelo	Wachs, gelb	110124	1
Kehr	Wachs, gelb	10F03-N09	1
Caelo	Wachs, gelb	11017315	1
Caelo	Wachs, gelb	11101207	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	11285008	2
Caelo	Wachs, gelb	11285014	2
Caelo	Wachs, gelb	11285015	1
Noweda	Wachs, gelb	11308305	2
Caelo	Wachs, gelb	11308311	2
Euro OTC	Wachs, gelb	1201012-01	1
Caelo	Wachs, gelb	12041303	1
Gehe	Wachs, gelb	12079412	1
Caelo	Wachs, gelb	12091404	1
Caelo	Wachs, gelb	12124801	8
Caelo	Wachs, gelb	12124802	2
Caelo	Wachs, gelb	121248024-2015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	12124805	8
Caelo	Wachs, gelb	12124806	1
Caelo	Wachs, gelb	12124807	2
Caelo	Wachs, gelb	12124812	5
Caelo	Wachs, gelb	12124814	2
Caelo	Wachs, gelb	12124816	1
Caelo	Wachs, gelb	12124817	1
Caelo	Wachs, gelb	1214812	1
Caelo	Wachs, gelb	12257002	3
Caelo	Wachs, gelb	12257004	2
Caelo	Wachs, gelb	12257009	7
Caelo	Wachs, gelb	12257012	5
Caelo	Wachs, gelb	12257022	1
Caelo	Wachs, gelb	12330116	1
Caelo	Wachs, gelb	12367910	13
Caelo	Wachs, gelb	12367911	2
Caelo	Wachs, gelb	12367912	3
AHD,18.10.13	Wachs, gelb	12367915	12
Caelo	Wachs, gelb	12367921	1
Fagron	Wachs, gelb	12K20B05287421	1
Caelo	Wachs, gelb	13031201	6
PHOENIX 24.07.2014	Wachs, gelb	13001206	1
Caelo	Wachs, gelb	13031220	4
Caelo	Wachs, gelb	13031222	4
Caelo	Wachs, gelb	13031231	6
Ichthyol	Wachs, gelb	13031239	8
Caelo	Wachs, gelb	13051401	1
Caelo	Wachs, gelb	13061503	1
Caelo	Wachs, gelb	13335502	9
Caelo	Wachs, gelb	13335503	4
Caelo	Wachs, gelb	13335505	1
Caelo	Wachs, gelb	13335507	3
Caelo	Wachs, gelb	13335508	1
Caelo	Wachs, gelb	13335509	3
Klenk	Wachs, gelb	13335513	4
Caelo	Wachs, gelb	13335516	2
Caelo	Wachs, gelb	13335517	1
Caelo	Wachs, gelb	1335503	1
Caelo	Wachs, gelb	13378603	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13378619	12
Caelo	Wachs, gelb	13378630	1
Caelo	Wachs, gelb	13378634	2
Caelo	Wachs, gelb	13378639	2
Fagron	Wachs, gelb	13804-N04	1
Caelo	Wachs, gelb	13378640	1
Fagron	Wachs, gelb	13B04-N04	2
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-291452	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294113	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294114	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1407013-01	2
Caelo	Wachs, gelb	1418915	1
Caelo	Wachs, gelb	14189901	2
Caelo	Wachs, gelb	14189902	2
Caelo	Wachs, gelb	14189906	1
Caelo	Wachs, gelb	14189907	2
Caelo	Wachs, gelb	14189909	2
Caelo	Wachs, gelb	14189913	2
Caelo	Wachs, gelb	14189914	2
Caelo	Wachs, gelb	14189919	1
Fagron	Wachs, gelb	14189920	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	14336609	2
Fagron	Wachs, gelb	14336616	3
Caelo	Wachs, gelb	14336618	1
Caelo	Wachs, gelb	14336620	2
Caelo	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	2
Caelo	Wachs, gelb	15022902	2
Caelo	Wachs, gelb	15022903	1
Caelo	Wachs, gelb	15022904	1
Noweda	Wachs, gelb	15023002	1
Caelo	Wachs, gelb	15023003	2
Caelo	Wachs, gelb	15023004	4
Caelo	Wachs, gelb	15023006	1
Caelo	Wachs, gelb	15041301	1
Phoenix goettingen 08.05	Wachs, gelb	15098901	2
Caelo	Wachs, gelb	15098902	1
Caelo	Wachs, gelb	152920004	1
Caelo	Wachs, gelb	15292004	5
Caelo	Wachs, gelb	15292009	2
Caelo	Wachs, gelb	15317602	1
Caelo	Wachs, gelb	15317603	2
Caelo	Wachs, gelb	15317604	1
Caelo	Wachs, gelb	16038201	1
Caelo	Wachs, gelb	17011403	1
Caelo	Wachs, gelb	17041402	1
Caelo	Wachs, gelb	17121201	1
Caelo	Wachs, gelb	17121202	1
Caelo	Wachs, gelb	18121201	1
Caelo	Wachs, gelb	20031516	1
Caelo	Wachs, gelb	20031517	1
Caelo	Wachs, gelb	22071301	1
Caelo	Wachs, gelb	20071503	1
Bombastus	Wachs, gelb	270682	3
Caelo	Wachs, gelb	26091302	1
Caelo	Wachs, gelb	28011501	1
Caelo	Wachs, gelb	30011407	1
Caelo	Wachs, gelb	30101308	1
Caelo	Wachs, gelb	4910A-01239	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292005	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292014	1
Caelo	Wachs, gelb	15317607	2
Caelo	Wachs, gelb	15317609	1
Caelo	Wachs, gelb	15317610	1

- 45 718 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 883 Chargen von 665 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 *Wachse / Fette* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachse / Fette* 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	1235	0	70 383
Typ B	0	644	111	73 197
Typ C	0	844	200	45 718

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* 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 % (> 99,9885 %)	100,0000 % (> 99,5142 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	85,2980 % (> 84,9007 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	80,8429 % (> 80,5556 %)

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
20033	20033	0,00	35,26
20035	20035	0,00	68,12
20174	20339	6,21	45,90
20237	20986	5,10	36,14
20339	20339	0,00	41,35
20400	21682	7,04	36,41
20461	20461	0,00	47,88
20747	20033	7,63	36,47
20865	20865	0,00	35,82
20986	20986	0,00	36,90
21067	20339	1,51	43,34
21433	20033	4,98	33,23
21482	20035	6,86	57,80
21483	21483	0,00	30,12
21521	20339	15,71	32,47
21682	21682	0,00	35,91
21731	20461	21,97	39,26
21766	22330	2,78	35,92
21875	21984	4,17	34,03
21880	21880	0,00	43,77

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21984	21984	0,00	35,51
22244	20033	7,46	36,34
22245	21483	13,57	33,13
22325	21984	2,82	34,14
22330	22330	0,00	36,75
22338	21880	4,84	44,28
22348	20035	6,81	56,85
22349	20461	23,13	39,42
22352	20986	9,28	36,60
22479	22479	0,00	43,18
22486	22486	0,00	32,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Weinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20014-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Weinsäure; Acidum tartaricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* 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 *Weinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weinsäure	90800249	20014	30	I 2009 000 303
Caelo	Weinsäure	10199711	20493	40	AR-13-FG-002958-01
Caelo	Weinsäure	12044101	20494	40	20120224
Caelo	Weinsäure	15130201	22383	40	20150416

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weinsäure	15164001	22384	40	20150513
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391	40	20131008
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	22501	40	20140827

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1482 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Weinsäure	13217803	21457	60
Caelo	Weinsäure	15130201	22383 [†]	20
Caelo	Weinsäure	15164001	22384 [†]	20
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391 [†]	20
Caelo	Weinsäure	161468	22613	40

- 73 792 Spektren aus insgesamt 1802 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 131 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Weinsäure	13B15-N01	7
Fischar/Phönix	Weinsäure	704021	2
Fagron	Weinsäure	12131	2
Fagron	Weinsäure	12F18-No2	1
Phoenix	Weinsäure	12H02-N07	1
Caelo	Weinsäure	10b25-n05	1
Otto Fischer	Weinsäure	7020601	1
Gehe	Weinsäure	703061	1
Noweda/ Fischar	Weinsäure	702061	2
Fischar	Weinsäure	704061	1
Otto Fischar	Weinsäure	705061	2
schubert / Phoenix	Weinsäure	1014PLV-755	1
Spangropharm	Weinsäure	10073111	1
ANZAG am 16.05.2012	Weinsäure	10180708	2
Caelo	Weinsäure	10180714	1
Caelo	Weinsäure	10180713	2
Caelo	Weinsäure	10199713	1
Caelo	Weinsäure	10199706	1
Fagron	Weinsäure	1106211053	1
Phönix	Weinsäure	1106023-01	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N06	1
Caelo	Weinsäure	11169406	1
ANZAG am 15.05.2012	Weinsäure	1108049-01	1
Phönix	Weinsäure	11e24-n06	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N060752/764	2
Noweda	Weinsäure	11G19-N08	1
Caelo	Weinsäure	1204102	1
Euro OTC	Weinsäure	12044101	3
Caelo	Weinsäure	12044102	4
Caelo	Weinsäure	12044103	5
Caelo	Weinsäure	12044119	1
Caelo	Weinsäure	12044112	1
Phoenix	Weinsäure	12044115	1
Caelo	Weinsäure	12240402	1
Caelo	Weinsäure	12286903	2
Caelo	Weinsäure	12240413	1
Caelo	Weinsäure	12240415	1
canea, anzag	Weinsäure	12286906	4
Phönix	Weinsäure	12286904	1
Caelo	Weinsäure	12286911	1
Caelo	Weinsäure	12286932	2
Caelo	Weinsäure	12286924	1
Caelo	Weinsäure	12286929	1
Caelo	Weinsäure	12286927	1
Caelo	Weinsäure	12286934	1
Caelo	Weinsäure	12286936	1
Caelo	Weinsäure	12286939	1
Fagron	Weinsäure	12F18-N02	1
Fagron	Weinsäure	12H02-N07	6
Caelo	Weinsäure	12H02-n07	1
Fagron	Weinsäure	12K16-N02	1
Phoenix	Weinsäure	12K29B01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285487	1
Caelo	Weinsäure	13116306	3
Caelo	Weinsäure	13116307	1
Anzag	Weinsäure	13116308	6
Caelo	Weinsäure	13217806	2
Gehe	Weinsäure	1325-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294093	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-285488	1
Fagron	Weinsäure	13B15N01	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	1
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	13G03-N14	2
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294095	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	1
Caelo	Weinsäure	14054521	1
Fagron	Weinsäure	14186212	1
Caelo	Weinsäure	14186213	2
Caelo	Weinsäure	15045302	2
Caelo	Weinsäure	15045303	1
Caelo	Weinsäure	151302	1
Caelo	Weinsäure	15130201	1
Caelo	Weinsäure	15130205	1
Caelo	Weinsäure	15164001	1
Fagron	Weinsäure	20151112-2	1
Caelo	Weinsäure	17091402	1
Fagron	Weinsäure	2112I-01053	1
Fagron	Weinsäure	2405211053	1
Fagron	Weinsäure	2414E1053	1
Fagron	Weinsäure	2513M01053	1
Gehe	Weinsäure	7284696	1
Caelo	Weinsäure	9494239	1
Gatt-Koller / Phoenix	Weinsäure	3334/08131514	1
Fagron	Weinsäure	10024	1
Caelo	Weinsäure	11k10-n07	1

- 46 631 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 202 Chargen von 673 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 *Weinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weinsäure* 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	71 348
Typ B	0	160	0	73 792
Typ C	0	131	0	46 631

Die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	100,0000 % (> 95,4198 %)

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
20014	20014	0,00	47,90
20493	20493	0,00	45,93
20494	20014	2,70	47,39
22383	20493	4,66	45,74
22384	20014	10,09	49,69
22391	20493	17,65	48,07
22501	20014	23,96	48,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Wollwachsalkohole**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20495-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole; Alchoholes lanae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* 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 *Wollwachsalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wollwachsalkohole	11214708	20495	40	AR-13-FG-001851-01
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	21520	40	1412037
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22328	40	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22329	40	20151111*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22328 [†]	20
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22329 [†]	20

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 *Wollwachsalkohole*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	13071502	1
Cealo/ Noweda	Wollwachsalkohole	13380601	1
Caelo	Wollwachsalkohole	23101408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	11011401	1
Caelo	Wollwachsalkohole	12340505	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13083906	2
Caelo	Wollwachsalkohole	13083912	1

- 46 754 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 281 Chargen von 673 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 *Wollwachsalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachsalkohole* 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	71 458
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	7	1	46 754

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20495	20495	0,00	37,25
21520	21520	0,00	49,41
22328	22328	0,00	36,87
22329	22329	0,00	37,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20994-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylitol; Xylitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* 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 *Xylitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754	40	AR-15-FG-008046-01
Caelo	Xylitol	14068206	21755	40	20140317
Caelo	Xylitol	15135405	22248	40	20150417
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254	40	20140919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 280 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Pfeifer	Xylitol	zu erfassen	20633	40
Dr. Pfeifer	Xylitol	10BIZU130702	20994	40
Dr. Pfeifer	Xylitol	130610	21099	40
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754 [†]	20
Caelo	Xylitol	14068206	21755 [†]	20
Caelo	Xylitol	15135405	22248 [†]	20
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254 [†]	20
Caelo	Xylitol	15388101	22578	40
Caelo	Xylitol	15135405	22579	40

- 73 672 Spektren aus insgesamt 1800 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 9 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylitol	13230302	2
Caelo	Xylitol	13230305	1
Fagron	Xylitol	13H28N10	1
Caelo	Xylitol	14061401	1
Caelo	Xylitol	12039003	1
Fagron	Xylitol	13/23-N06	1
Fagron	Xylitol	13H28-N10	1
Caelo	Xylitol	15135401	1

- 46 753 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Xylitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylitol* 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	71 458
Typ B	0	280	0	73 672
Typ C	0	9	0	46 753

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
21754	21754	0,00	24,04
21755	21754	6,58	35,82
22248	21754	7,03	36,29
22254	21754	2,07	25,12

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylometazolinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20025-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylometazolinhydrochlorid; Xylometazolini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* 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 *Xylometazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylometazolinhyd. ...	91206209	20025	30	I 2009 000 289
Caelo	Xylometazolinhyd. ...	13344901	21516	40	1501655
Caelo	Xylometazolinhyd. ...	13344901	21517	40	20131119
Fagron	Xylometazolinhyd. ...	13I18-B03-295481	21722	40	AR-15-FG-007785-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylometazolinhyd...	14K19-B05-305006	21927	40	20141128
Caelo	Xylometazolinhyd...	13344901	21517SI	40	20131119
Fagron	Xylometazolinhyd...	14K19-B05-305006	21927SI	40	20141128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 348 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 130 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	91206209	20025 [†]	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21516 [†]	20
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517 [†]	20
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I18-B03-295481	21722 [†]	20
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	14K19-B05-305006	21927 [†]	20
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517SI [†]	20
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	14K19-B05-305006	21927SI [†]	20

- 73 822 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

- 62 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	2031502	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118821	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287212	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	6
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171205	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	1318-B03-295479	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344908	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I09-N02	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037910	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037912	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292803	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292804	3
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	15Jo6-B99-313751	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9276404	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9278404	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	10118802	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118805	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12027906	3
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	12027911	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1207906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287201	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287204	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	7
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287213	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12G31-N01	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13E06-N11	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	24111202	1

- 46 700 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 256 Chargen von 673 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 *Xylometazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylometazolinhydrochlorid* 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	71 348
Typ B	0	130	0	73 822
Typ C	0	60	2	46 700

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	96,7742 % (> 91,9355 %)

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
20025	20025	0,00	15,35
21516	21516	0,00	15,80
21517	21516	4,04	15,73
21722	21722	0,00	16,61
21927	21722	5,95	16,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20517-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylose; Xylosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* 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 *Xylose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylose	11L09-N11	20517	40	AR-13-FG-008658-01
Caelo	Xylose	14218902	21606	40	AR-14-FG-013086-01
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763	40	20140407

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylose	13133402	20868	40
Caelo	Xylose	14218902	21606 [†]	20
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763 [†]	20
Caelo	Xylose	162064	22758	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 32 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	5031501	1
Fagron	Xylose	5031510	1
Eigenherstellung	Xylose	80414HJK01	1
Fagron	Xylose	80414PJK01	1
Gehe	Xylose	1000110821	1
Fagron	Xylose	10121401	1
Caelo	Xylose	11031501	1
Gehe	Xylose	11J06-N01	1
Caelo	Xylose	12120102	3
Caelo	Xylose	12120101	1
Caelo	Xylose	13133404	2
Caelo	Xylose	13133410	1
Caelo	Xylose	13133414	3
Fagron	Xylose	13133415	1
Phoenix Goettin	Xylose	13133422	1
Phoenix 20.06.2014	Xylose	13A31-B04-292396	1
Caelo	Xylose	14218903	1
Fagron	Xylose	14E-B03300658	1
Caelo	Xylose	16002302	2
Falcento	Xylose	2013051801	1
Fagron	Xylose	28111405	1
Gehe	Xylose	xrf12020201	5

- 46 730 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 266 Chargen von 673 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 *Xylose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylose* 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	71 498
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	32	0	46 730

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)

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
20517	20517	0,00	60,00
21606	21606	0,00	60,55
21763	20517	9,22	60,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zinkacetat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20398-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zincum aceticum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* 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 *Zinkacetat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkacetat-Dihyd. ...	10302505	20398	40	AR-13-FG-001886-01
Caelo	Zinkacetat-Dihyd. ...	11354901	20492	40	20111222
Caelo	Zinkacetat-Dihyd. ...	15383301	22728	40	20151127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 498 Spektren aus insgesamt 1486 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	11354902	20504	40

- 73 912 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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.

- 10 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316405	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160804	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134801	1
Fiebig	Zinkacetat-Dihydrat	211172/2	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134803	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316404	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	71359347	1

- 46 752 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 280 Chargen von 673 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 *Zinkacetat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkacetat-Dihydrat* 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	71 498
Typ B	0	40	0	73 912
Typ C	0	10	0	46 752

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8556 %)	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
20398	20398	0,00	48,25
20492	20398	15,95	55,76
22728	20398	11,95	48,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zinkgluconat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 30.01.2017
Berichtsnummer 20379-2017-01-30
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zinkgluconat; Zincum gluconicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* 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 *Zinkgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Zinkgluconat	1111002-01	20379	40	AR-12-FG-008661-01
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709	40	20140902
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882	40	20150827*
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035	22513	40	20160427*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709 [†]	20
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882 [†]	20
Caelo	Zinkgluconat	161788	22619	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018	22700	40

- 73 832 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	1312010-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1405011-01	1
Fagron	Zinkgluconat	14J30-B06-300520	1

- 46 759 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 285 Chargen von 673 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 *Zinkgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkgluconat* 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	71 458
Typ B	0	120	0	73 832
Typ C	0	3	0	46 759

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8559 %)	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
20379	20379	0,00	31,63
21709	20379	5,06	25,24
21882	21882	0,00	27,67
22513	22513	0,00	24,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20929-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

(R,S)-Epinephrinhydrochlorid; Adrenalinum racemici hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe (R,S)-Epinephrinhydrochlorid werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von (R,S)-Epinephrinhydrochlorid: Nach Einschätzung des BfArM ist Epinephrin und seine Salze als bedenkliches Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG eingestuft. Bedenkliche Arzneistoffe dürfen nicht in Verkehr gebracht werden und nicht an anderen Menschen angewendet werden! Für diese Substanzen ist daher keine Monographie für eine Identitätsprüfung verfügbar.

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 (R,S)-Epinephrinhydrochlorid sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	12H08-N03	20929	40	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	14A22-B05-291560	21567	40	kein Zertifikat beschaffbar

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	14A22-B05-291560	21567 [†]	20

- 73 932 Spektren aus insgesamt 1806 Chargen von 615 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 (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	2021503	1

- 46 761 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 287 Chargen von 673 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 (R,S)-Epinephrinhydrochlorid mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit (R,S)-Epinephrinhydrochlorid 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	71 538
Typ B	0	20	0	73 932
Typ C	0	1	0	46 761

Die Substanz/Substanzgruppe (R,S)-Epinephrinhydrochlorid 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9843 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8569 %)	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
20929	20929	0,00	61,75
21567	21567	0,00	63,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **3,4-Diaminopyridin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20317-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

3,4-Diaminopyridin; 3,4-Diaminopyridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin* 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 *3,4-Diaminopyridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	3,4-Diaminopyridin	10J14-N21	20317	40	AR-13-FG-000195-01
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F05-N01	20901	40	20130606
Inresa	3,4-Diaminopyridin	0631350001	21781	40	8899
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16A22-B04-317264	22321	40	20160204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 458 Spektren aus insgesamt 1485 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 81 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	3,4-Diaminopyridin	10J14-N21	20526	40
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F05-N01	20901 [†]	1
Inresa	3,4-Diaminopyridin	631350001	21781 [†]	20
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16A22-B04-317264	22321 [†]	20

- 73 871 Spektren aus insgesamt 1803 Chargen von 615 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.

- 30 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
inresa	3,4-Diaminopyridin	58010001	2
inresa	3,4-Diaminopyridin	580710001	6
inresa	3,4-Diaminopyridin	58710001	2
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-15-IV-56P2749	2
inresa	3,4-Diaminopyridin	631350001	1
Inresa	3,4-Diaminopyridin	508670001	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	11/14-N03	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F07-N07	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	11K07-N02	1
Gehe	3,4-Diaminopyridin	13F07-N07	1
Caelo	3,4-Diaminopyridin	13f05-n01	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13K14-M01	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13L12-M06	2
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13L12-M03	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	14H11-B06	3
Fagron	3,4-Diaminopyridin	15B20-B02	2
Caelo	3,4-Diaminopyridin	14H11-B06-298447	2

- 46 732 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 272 Chargen von 673 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 *3,4-Diaminopyridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *3,4-Diaminopyridin* 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	71 458
Typ B	0	81	0	73 871
Typ C	0	30	0	46 732

Die Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	100,0000 % (> 92,5926 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)

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
20317	20317	0,00	40,95
20901	21781	7,64	39,95
21781	21781	0,00	39,67
22321	21781	4,66	39,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	30.01.2017
Berichtsnummer	20371-2017-01-30
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

5-Aminolevulinsäurehydrochlorid; Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* 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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Aminolevulinsä...	11I30-N01	20371	40	AR-12-FG-007021-01
Fagron	5-Aminolevulinsä...	13K27-N02	21339	40	20131125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1487 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.
- 73 952 Spektren aus insgesamt 1807 Chargen von 616 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 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13017403	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13K27-N02	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13J29-N03	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145003	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12093205	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15254803	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	7447	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11K09-N04	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11I30-N01	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11355616	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12093208	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12H20-N01	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12K26-N05	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13C19-N05	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12c23-n05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13H13-N07	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13017402	1

- 46 736 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 271 Chargen von 673 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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* 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	71 538
Typ B	0	0	0	73 952
Typ C	0	21	5	46 736

Die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 99,8555 %)	80,7692 % (> 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
20371	20371	0,00	81,12
21339	20371	13,23	77,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.2-2017-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **5-Fluorouracil**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **30.01.2017**
Berichtsnummer **20959-2017-01-30**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

5-Fluorouracil; 5-Fluorouracilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *5-Fluorouracil* 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 *5-Fluorouracil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	20959	40	1402308
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	21728	40	1608169

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 192 332 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Fluorouracil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 71 538 Spektren aus insgesamt 1488 Chargen von 385 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*.

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Fluorouracil*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	5-Fluorouracil	9D28-N12	20117	40
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	21728 [†]	20

- 73 892 Spektren aus insgesamt 1805 Chargen von 615 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 *5-Fluorouracil*.
- 46 762 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 288 Chargen von 674 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.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *5-Fluorouracil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *5-Fluorouracil* 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	71 538
Typ B	0	27	33	73 892
Typ C	0	0	0	46 762

Die Substanz/Substanzgruppe *5-Fluorouracil* 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 % (> 99,9886 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9842 %)	45,0000 % (> 40,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8554 %)	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
20959	20959	0,00	95,54
21728	21728	0,00	72,00

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)

In die Generierung des [chemometrischen Modells](#) gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 158 Chargen. Daran wurden 6239 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
abcr GmbH	Dimercaptobernst...	1005874	39	beim Lieferant
abcr GmbH	Glycyrrhizinsäure	1222024	40	beim Lieferant
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	10242705	30	nicht erforderlich
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	30	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	11234808	30	nicht erforderlich
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	40	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	40	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	10223612	30	nicht erforderlich
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	40	1316Q-03065
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	40	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	10157908	60	nicht erforderlich
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	40	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	11029713	30	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	11043910	30	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	40	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	40	1516A-02949
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	40	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	11184701	30	nicht erforderlich
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	40	1516B-03538
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439404	40	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439404	40	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Morphinsulfat	15255703	40	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	40	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Oxycodonhydrochl...	09190426	30	nicht erforderlich
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	40	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	40	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	40	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	40	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	11045503	30	nicht erforderlich
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	1520081202	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE11060069	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Seed E...	1205027	40	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1302017-01	40	beim Lieferant
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	40	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	40	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	40	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	40	1516I-07775
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	40	0814I-01280
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	40	0814I-01280
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	40	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	40	1316Q-01279
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	40	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	40	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	40	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	40	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	40	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	40	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	40	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	40	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	40	1516I-01334
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	40	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	40	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	40	1516A-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	40	1516A-07393
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	40	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	40	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	40	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	40	1416Q-01879
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	40	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	40	1416Q-01040
Flora Apothek...	Amygdalin	13121802	40	1405619
Flora Apothek...	Calciumcolaminph...	14384	40	beim Lieferant
Flora Apothek...	Glycyrrhizinsäure	11592	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin	11082101	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE 150902	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE 150902	40	beim Lieferant
sanherb	Griffonia Seed E...	G-S100915	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	30	nicht erforderlich
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	33299	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	260EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	36985	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	117EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	117EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	40	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	40	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	40	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	40	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	40	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	40	1316Q-07806

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 741 Chargen. Daran wurden 29 795 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
abcr GmbH	Amygdalin	1310927	40	nicht erforderlich
abcr GmbH	Amygdalin	1310579	40	nicht erforderlich
Alfa Aesar	Theobromine, 99%	A11861	44	1404522
AppliChem	Papain	1G000215	40	1407433
Audor	Dithranol	zu erfassen	49	AR-12-FG-003000-01
Aurica	Rosmarinblätter, ...	521306257	60	nicht erforderlich
Biogenerics	Dimercaptobernst...	100805	40	beim Lieferant
Biogenerics	Dimercaptobernst...	121115	40	1407637
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	60	AR-15-FG-008161-01
Bombastus	Eichenrinde, ges...	00254077	40	nicht erforderlich
Bombastus	Maisgriffel, ges...	274920	40	nicht erforderlich
Bombastus	Tang, geschn.	272383	40	1406341
Caelo	Afrikanisches Ro...	12049603	40	1403471
Caelo	Afrikanisches Ro...	12049604	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumchlorid...	10026113	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumkaliums...	12144605	40	beim Lieferant
Caelo	Aluminiumkaliums...	10079208	40	beim Lieferant
Caelo	Aluminiumoxid, w...	12163019	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumoxid, w...	13119121	40	nicht erforderlich
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	20	0814J-03361
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	40	nicht erforderlich
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	40	AR-13-FG-001330-01
Caelo	Ammoniumhydrogen...	81675468	40	nicht erforderlich
Caelo	Angelikawurzel	12080409	40	nicht erforderlich
Caelo	Angelikawurzel	12080404	40	1403053
Caelo	Angelikawurzel	12168701	40	zu erfassen
Caelo	Anis	09325104	80	F 2010 000 053
Caelo	Anis	13333903	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis	11370301	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis	11370301	40	zu erfassen
Caelo	Anis, gepulvert	11306208	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, gepulvert	11306204	40	AR-12-FG-007324-02
Caelo	Anis, gepulvert	11306203	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12138008	40	1508496
Caelo	Baldrianwurzel, ...	13113204	60	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12138005	40	1403809
Caelo	Bärlauchkraut, g...	11182205	40	zu erfassen
Caelo	Bärlauchkraut, g...	12380801	40	1404538
Caelo	Bentonit	12237603	40	nicht erforderlich
Caelo	Bentonit	zu erfassen	40	AR-14-FG-000423-01
Caelo	Bentonit	11304413	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibergeil, gepul...	13410403	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibergeil, gepul...	13410403	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibergeil, gepul...	12137409	40	1402590
Caelo	Bibergeil, gepul...	zu erfassen	40	zu erfassen
Caelo	Bibergeil, gepul...	09117503	50	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bittere Mandeln	13220401	40	1406296
Caelo	Bitterer Fenchel	12094708	30	zu erfassen
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	14376403	60	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	11185504	80	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	161603	60	20160718*
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	30	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	13413702	40	1412549
Caelo	Bittersüßstengel...	13254305	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042302	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042306	40	zu erfassen
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042303	40	AR-12-FG-007209-01
Caelo	Bockshornsamen, ...	12149605	40	nicht erforderlich
Caelo	Boldoblätter, ge...	13367904	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselsamen	13387110	40	1410300
Caelo	Brennnesselsamen	11126211	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	40	1402203
Caelo	Brennnesselsamen	11126212	40	nicht erforderlich
Caelo	Bruchkraut, gesc...	09346401	30	zu erfassen
Caelo	Bruchkraut, gesc...	13007505	40	1403462
Caelo	Bruchkraut, gesc...	14005309	60	nicht erforderlich
Caelo	Buprenorphinhydr...	10242705	10	nicht erforderlich
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	20	0814I-07774
Caelo	Calciumchlorid-D...	10103114	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumhydrogenp...	10135201	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumsulfat-Di...	10132401	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumsulfat-He...	09246306	40	nicht erforderlich
Caelo	Carbachol	11150302	40	1401147
Caelo	Cayennepfeffer, ...	14103104	60	nicht erforderlich
Caelo	Cayennepfeffer, ...	10197606	40	AR-12-FG-008515-01
Caelo	Cayennepfeffer, ...	12014405	40	zu erfassen
Caelo	Chinarinde, gesc...	11238512	40	1403463
Caelo	Chinarinde, gesc...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Chinarinde, gesc...	14009304	40	AR-15-FG-007677-01
Caelo	Chinarinde, gesc...	13031007	40	nicht erforderlich
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237903	40	nicht erforderlich
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237901	40	zu erfassen
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281114	40	nicht erforderlich
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281112	40	nicht erforderlich
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	20	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	30	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	20	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	20	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	11234808	10	nicht erforderlich
Caelo	Curcumawurzelsto...	11160403	60	nicht erforderlich
Caelo	Curcumawurzelsto...	10162302	50	nicht erforderlich
Caelo	Curcumawurzelsto...	12136503	40	1405295
Caelo	Curcumawurzelsto...	13360202	40	1411363
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	20	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	20	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	20	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	10223612	10	nicht erforderlich
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	20	0914A-03065
Caelo	Dillfrüchte	12038301	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillfrüchte	12342906	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillfrüchte	12038301	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dillfrüchte	14018705	60	nicht erforderlich
Caelo	Dillfrüchte	12289901	40	1403464
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007610	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295103	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007602	40	1402204
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295107	40	zu erfassen
Caelo	Diptamwurzel, ge...	10189103	40	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	40	zu erfassen
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	80	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	14110802	60	nicht erforderlich
Caelo	Dithranol	90987209	32	I 2009 000 268
Caelo	Eichenrinde, ges...	09357416	30	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348603	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	11351207	40	1403492
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348617	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	13360306	40	nicht erforderlich
Caelo	Eisen(II)-sulfat...	11340509	40	1401568
Caelo	Eisen(III)-chlor...	12354703	40	1401391
Caelo	Eisen(III)-sulfa...	10354412	40	AR-13-FG-002914-01
Caelo	Enzianwurzel, ge...	13410503	40	1508394
Caelo	Enzianwurzel, ge...	09130203	50	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007106	40	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007103	50	1403630
Caelo	Erwachsenenlakritz	14050601	25	nicht erforderlich
Caelo	Erwachsenenlakritz	11267801	40	zu erfassen
Caelo	Erwachsenenlakritz	13262501	40	zu erfassen
Caelo	Erwachsenenlakritz	13180904	60	zu erfassen
Caelo	Flohsamen	13305903	40	nicht erforderlich
Caelo	Flohsamen	10291205	80	nicht erforderlich
Caelo	Flohsamen	10291206	40	nicht erforderlich
Caelo	Flohsamen	91730289	70	F 2009 001 077
Caelo	Galgant	11048908	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgant	11196506	40	zu erfassen
Caelo	Galgant	11375904	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgant	12330308	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgant	14159504	60	1511617
Caelo	Galgant	12125001	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgant	11375909	40	1403324
Caelo	Galgant	12330305	40	1403491
Caelo	Gelbholz, geschn.	12074804	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbholz, geschn.	11336405	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbholz, geschn.	12074803	40	1403479
Caelo	Gelbwurz, javani...	12319206	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	12185605	40	1403465
Caelo	Gelbwurz, javani...	zu erfassen	40	zu erfassen
Caelo	Gelbwurz, javani...	13262904	40	nicht erforderlich
Caelo	Getrocknetes Mag...	09377510	40	nicht erforderlich
Caelo	Gewürznelken	10242010	40	AR-12-FG-008490-01
Caelo	Gewürznelken	12095805	40	nicht erforderlich
Caelo	Gewürznelken, ge...	12355301	40	1403054
Caelo	Gewürznelken, ge...	12355304	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340904	40	1411088
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340907	60	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	40	1403707
Caelo	Ginkgotrockenext...	12192505	40	1403672
Caelo	Ginsengwurzel	13237805	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	10143017	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352001	40	1406340
Caelo	Guajakholz, gesc...	13343802	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352012	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	13269904	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	13269902	40	1405176
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	nicht erforderlich
Caelo	Hennablätterpulver	13298604	40	nicht erforderlich
Caelo	Hennablätterpulver	13262801	40	nicht erforderlich
Caelo	Holunderbeeren	12267807	40	1403466
Caelo	Holunderbeeren	13367704	40	1410179
Caelo	Hydromorphonhydr...	10157908	20	nicht erforderlich
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	20	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	20	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	20	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	11029713	10	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsamen	11185807	40	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsamen	11185812	40	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsam...	13238005	40	nicht erforderlich
Caelo	Isländisches Moo...	13350803	40	nicht erforderlich
Caelo	Isländisches Moo...	09355507	40	nicht erforderlich
Caelo	Isländisches Moo...	12187106	40	1403493
Caelo	Jod	10237809	40	nicht erforderlich
Caelo	Johannisbeeren, ...	12272801	40	1403468
Caelo	Johannisbrotkern...	13379403	40	beim Lieferant
Caelo	Kaliumbromid	11208211	27	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumcarbonat	09302910	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumdihydrogen...	11005709	10	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumhydrogenca...	10052616	40	AR-12-FG-002698-01
Caelo	Kaliumhydrogenca...	10052622	50	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumhydroxid	10042008	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliummonohydrog...	71045347	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliummonohydrog...	12366501	40	10401307
Caelo	Kaliumpermanganat	10283104	35	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132107	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	12183008	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	09286307	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	10237705	50	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132115	39	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132115	30	1404400
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	1404398
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	14087106	60	nicht erforderlich
Caelo	Kardamomfrüchte...	13026104	40	1405002
Caelo	Kardamomfrüchte...	11247103	40	nicht erforderlich
Caelo	Kiefernspossen...	13256105	40	nicht erforderlich
Caelo	Kiefernspossen...	11164708	60	nicht erforderlich
Caelo	Koriander	13299403	40	1412548
Caelo	Koriander	12080904	40	zu erfassen
Caelo	Koriander	11088402	40	AR-12-FG-008489-01
Caelo	Koriander	11088402	40	nicht erforderlich
Caelo	Kornblumenblüten...	10291110	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten...	13241902	60	AR-15-FG-005838-01
Caelo	Kornblumenblüten...	10291105	40	zu erfassen
Caelo	Kümmel	09267825	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	09267815	40	AR-12-FG-007975-01
Caelo	Kümmel	13397104	40	AR-15-FG-001526-01
Caelo	Kümmel	13397104	60	AR-15-FG-001527-01
Caelo	Kümmel	11003201	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	09267814	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	13306006	60	AR-16-FG-000540-03

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kümmel	09334905	80	AR-12-FG-002707-01
Caelo	Kümmel	11003217	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	09267816	50	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116904	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116901	40	1403469
Caelo	Kümmel, zerstoßen	14358801	60	AR-15-FG-014914-01
Caelo	Kümmel, zerstoßen	13367101	40	nicht erforderlich
Caelo	Kupfer-(II)-sulf...	08258803	40	nicht erforderlich
Caelo	Kürbiskerne, ges...	12249006	40	nicht erforderlich
Caelo	Kürbiskerne, ges...	12249002	40	1404542
Caelo	Lapachorinde, ge...	12239305	40	nicht erforderlich
Caelo	Lapachorinde, ge...	11154503	40	1403811
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	30	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	14190702	60	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	14190706	60	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelblüten	13336005	40	beim Lieferant
Caelo	Leinsamen	13296703	40	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	13412801	40	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	12186902	60	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	91729389	70	F 2010 000 069
Caelo	Leinsamen	12092102	60	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	10024710	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	10024714	50	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	12363102	40	1403708
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	13329708	40	1411089
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	13329701	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumchlorid...	11345606	40	AR-13-FG-005982-01
Caelo	Magnesiumchlorid...	11218705	40	AR-12-FG-007022-01
Caelo	Magnesiumchlorid...	10043911	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumchlorid...	11032316	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumchlorid...	11032304	50	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumhydroge...	12181911	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumsulfat-...	09246402	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumsulfat-...	13340814	60	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumsulfat-...	11231006	40	AR-12-FG-007046-01
Caelo	Maisgriffel, ges...	10325906	40	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges...	13381501	40	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges...	09074201	70	F 2009 001 078
Caelo	Maisgriffel, ges...	10325902	40	nicht erforderlich
Caelo	Mangansulfat-Mon...	91547399	40	AR-13-FG-000299-01
Caelo	Manna, gepulvert	14001401	40	nicht erforderlich
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	40	1403534
Caelo	Manna, gepulvert	11003608	40	nicht erforderlich
Caelo	Manna, geschn.	11308907	60	nicht erforderlich
Caelo	Manna, geschn.	13127007	40	nicht erforderlich
Caelo	Manna, geschn.	82063319	80	F 2010 000 064
Caelo	Mariendistelfrüc...	13342002	40	beim Lieferant
Caelo	Mateblätter, ges...	13118004	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,...	13214713	40	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	20	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	20	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	11043910	10	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	20	0914E-02949
Caelo	Midazolamhydroch...	11184701	10	nicht erforderlich
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	20	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	20	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	20	1516B-03538
Caelo	Molekulardestill...	11160012	40	nicht erforderlich
Caelo	Mönchspfefferfrü...	12274003	40	1501649
Caelo	Mönchspfefferfrü...	13193401	40	AR-15-FG-006453-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mönchspfefferfrü...	15318705	60	nicht erforderlich
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439404	20	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	20	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	20	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439404	20	1416R-01879
Caelo	Morphinsulfat	15255703	20	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	60	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	20	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	20	1416Q-07776
Caelo	Muskatblüte, gep...	14256901	60	zu erfassen
Caelo	Muskatblüte, gep...	14256901	60	nicht erforderlich
Caelo	Muskatblüte, gep...	13132204	40	zu erfassen
Caelo	Muskatblüte, gep...	13132201	40	nicht erforderlich
Caelo	Muskatnuß, gepul...	13097204	40	1403540
Caelo	Muskatnuß, gepul...	10085809	50	zu erfassen
Caelo	Myrrhe	11277111	60	1403081
Caelo	Myrrhe	10057904	40	zu erfassen
Caelo	Myrrhe	12269901	40	1403470
Caelo	Myrrhe	13108701	40	AR-15-FG-000946-01
Caelo	Natriumbromid	10345710	40	AR-13-FG-002996-01
Caelo	Natriumcarbonat-...	10188901	40	AR-13-FG-000310-01
Caelo	Natriumdihydroge...	12198506	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumhydrogenc...	90962189	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumiodid	161701	40	20160706*
Caelo	Natriummonohydro...	08300209	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriummonohydro...	12109002	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriummonohydro...	10135302	36	nicht erforderlich
Caelo	Natriumnitrat	11045910	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumsulfat-De...	10044007	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumsulfat-De...	11012210	40	nicht erforderlich
Caelo	Nystatin	10280622	30	nicht erforderlich
Caelo	Nystatin	11069721	40	nicht erforderlich
Caelo	Nystatin	11069730	40	AR-13-FG-003522-01
Caelo	Ölbaumbblätter	12316808	60	AR-15-FG-001051-01
Caelo	Ölbaumbblätter	11270106	40	nicht erforderlich
Caelo	Orthosiphonblätt...	13258805	40	nicht erforderlich
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	20	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	09190426	10	nicht erforderlich
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	20	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	20	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	20	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	20	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	20	1416Q-07734
Caelo	Petersilienfrüchte	11157810	40	zu erfassen
Caelo	Pfefferminzblätt...	13288303	40	nicht erforderlich
Caelo	Phenobarbital	11045503	10	nicht erforderlich
Caelo	Phenobarbital	12173202	20	0914E-01040
Caelo	Phenol	11163809	50	nicht erforderlich
Caelo	Podophyllumharz ...	12287810	40	1405242
Caelo	Podophyllumharz ...	09315906	50	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	11124120	40	1403460
Caelo	Rhabarberwurzel,...	11043818	60	1403280
Caelo	Rhabarberwurzel,...	10162405	50	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel,...	13235213	40	nicht erforderlich
Caelo	Rifaximin	161053	60	20160607*
Caelo	Rosmarinblätter,...	11193408	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblätter,...	09144202	80	F 2010 000 051
Caelo	Rosmarinblätter,...	14159601	60	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Rosmarinblätter,...	10139805	40	nicht erforderlich
Caelo	Roter Ton, gepul...	12093503	40	beim Lieferant
Caelo	Sauerdornbeeren	11058309	40	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	60	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	14057312	55	1508391
Caelo	Sauerkirschensti...	12042302	40	1503570
Caelo	Sauerkirschensti...	10367016	40	1402576
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189303	40	1403472
Caelo	Schwarze Senfsamen	11124307	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	12009703	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	12350204	80	1403711
Caelo	Schwarze Senfsam...	10064103	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	12009703	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	13358304	40	zu erfassen
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193906	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192311	40	1403490
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221114	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193905	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	40	1403495
Caelo	Schwarzkümmelsamen	161157	60	nicht erforderlich
Caelo	Schweres basisch...	11052805	40	nicht erforderlich
Caelo	Schweres, basisc...	10290208	40	nicht erforderlich
Caelo	Selleriewurzel, ...	10270002	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß	12361002	40	1403473
Caelo	Senfsamen, weiß	13064301	40	zu erfassen
Caelo	Senfsamen, weiß	13380501	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß,...	12375705	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß,...	12349601	60	1403281
Caelo	Sennesblätter, g...	11193307	120	zu erfassen
Caelo	Sennesblätter, g...	12369908	40	1408079
Caelo	Sesamsamen	12125201	40	zu erfassen
Caelo	Sesamsamen	12310205	40	1403406
Caelo	Siam-Benzoe	12321314	40	nicht erforderlich
Caelo	Silbernitrat	11027007	21	nicht erforderlich
Caelo	Spargelwurzelsto...	10299012	30	zu erfassen
Caelo	Spargelwurzelsto...	10299010	40	zu erfassen
Caelo	Sternanis, geschn.	13041401	40	1403709
Caelo	Sternanis, geschn.	15329302	60	AR-16-FG-004770-01
Caelo	Sternanis, geschn.	12226301	60	zu erfassen
Caelo	Sulfamerazin	10218403	40	nicht erforderlich
Caelo	Talkum	10148813	40	nicht erforderlich
Caelo	Talkum	11318312	120	1405338
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	AR-15-FG-007678-01
Caelo	Tang, geschn.	11351105	40	zu erfassen
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	40	1405122
Caelo	Theriak, gepulvert	10191904	50	nicht erforderlich
Caelo	Theriak, gepulvert	13407301	40	1410336
Caelo	Theriak, gepulvert	11082412	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	12040708	40	1403487
Caelo	Tormentillwurzel...	10290903	50	nicht erforderlich
Caelo	Tormentillwurzel...	11102003	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	11102003	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	12013103	40	1403048
Caelo	Tormentillwurzel...	10111704	50	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	12040715	40	1403710
Caelo	Tormentillwurzel...	14360103	60	1606520
Caelo	Tormentillwurzel...	13220502	40	1403049
Caelo	Tragant, gepulvert	15379906	60	nicht erforderlich
Caelo	Tragant, gepulvert	09105901	30	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	60	1507149
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	60	nicht erforderlich
Caelo	Trichloressigsäure	81332099	20	nicht erforderlich
Caelo	Trichloressigsäure	11294306	40	AR-12-FG-004440-01
Caelo	Trockenperlen Ca...	11005804	40	beim Lieferant
Caelo	Trockenperlen Ca...	12382203	40	beim Lieferant
Caelo	Veilchenkraut, g...	08061209	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenkraut, g...	13232103	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenkraut, g...	10292002	40	zu erfassen
Caelo	Veilchenkraut, g...	13038703	40	1403481
Caelo	Vogelmierenkraut...	10359112	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelmierenkraut...	13040502	40	1403482
Caelo	Vogelmierenkraut...	13254411	40	1412550
Caelo	Walnussblätter, ...	11103007	40	1403091
Caelo	Walnussblätter, ...	10050402	40	nicht erforderlich
Caelo	Walnussblätter, ...	10050403	50	nicht erforderlich
Caelo	Wasserhaltiges N...	11158903	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	40	1402495
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	10054608	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	100546	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter ...	13276706	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	12294905	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	14010703	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	12294902	40	1403488
Caelo	Weißer Ton	11350124	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Ton	82043269	40	beim Lieferant
Caelo	Zimtrinde, gepul...	12242810	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, gepul...	12242806	40	1403083
Caelo	Zimtrinde, geschn.	14175010	60	1505349
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, geschn.	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11221004	40	AR-12-FG-008664-01
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13241807	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkchlorid	11345504	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid	14038101	16	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid-Talkum-...	10192202	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinksulfat-Hepta...	11095602	40	AR-13-FG-006298-01
Caelo	Zinksulfat-Hepta...	12257802	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	12344601	40	1403489
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	13165501	40	zu erfassen
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	14249001	60	nicht erforderlich
Carotech	Tocomax 15%	100912	40	beim Lieferant
Carotech	Tocomax 20%	A3_200003_1/5	40	nicht erforderlich
Denk	Calciumaspartat	N09814	40	nicht erforderlich
Denk	s-Adenosylmethio...	S1S1104B	20	beim Lieferant
DKSH Switzerl...	Kreatin	921831	30	zu erfassen
Dr. Behr	Chlorellapulver	WE11070078	40	zu erfassen
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	20	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	20	beim Lieferant
Dr. Behr	Quercetin	WE-13030084-02	40	nicht erforderlich
Dr. Behr	Rotkleextrakt 2...	WE12030050-02	40	zu erfassen
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE14020005-05	40	zu erfassen
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE12040018-01	40	nicht erforderlich
El Compra	Chlorellapulver	WE13010018-01	40	zu erfassen
Euro OTC	Aluminiumchlorid...	1106017-01	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Aluminiumchlorid...	1109025-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1209013-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Bentonit	2903008-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Curcuma-Trockene...	L1408013	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Curcuma-Trockene...	L1107001	40	zu erfassen
Euro OTC	Curcuma-Trockene...	L1107001	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Indisches Weihra...	1104005-01	40	zu erfassen
Euro OTC	Indisches Weihra...	1308020-01	60	8958
Euro OTC	Indisches Weihra...	1104005-01	40	AR-12-FG-008694-01
Euro OTC	Indisches Weihra...	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Kaliumacetat	1112007	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumhydrogenca...	1004019-01	70	beim Lieferant
Euro OTC	Kupferorotat-Dih...	2106001Z-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kupferorotat-Dih...	2106001Z-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumcarbona...	2910023	40	beim Lieferant
Euro OTC	Magnesiumoxid, l...	1109031	30	beim Lieferant
Euro OTC	Magnesiumsulfat-...	1202017-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumsulfat-...	1109023-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Magnesiumtrisili...	1012032-01	40	AR-13-FG-002912-01
Euro OTC	Natriumdihydroge...	1202015-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Nystatin	281103201	80	beim Lieferant
Euro OTC	Schweres Magnesi...	1205012-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Schweres Magnesi...	zu erfassen	27	AR-12-FG-008488-01
Euro OTC	Siliciumdioxid	1101027-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	40	1402298
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1009031-01	50	beim Lieferant
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	13050005-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	1203014-01	40	1407431
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	1203014-01	40	nicht erforderlich
Fagron	Aluminiumchlorid...	12I27-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Aluminiumkaliums...	10B01-N10	40	AR-12-FG-007570-01
Fagron	Aluminiumkaliums...	12F25-N11	40	nicht erforderlich
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	20	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	20	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	20	0814K-03361
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	20	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	20	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	20	1516I-07775
Fagron	Betamethason-17-...	11F22-N03	40	AR-13-FG-002911-01
Fagron	Betamethason-17-...	11I15-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Betamethason-17-...	11G07IH	40	beim Lieferant
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	60	nicht erforderlich
Fagron	Bromelain	11A10-N10	40	nicht erforderlich
Fagron	Calciumhydroxid	13E22-N07	20	nicht erforderlich
Fagron	Calciumhydroxid	10L15-N07	30	nicht erforderlich
Fagron	Chlorobutanol-He...	14A06-B31-290310	60	1412458
Fagron	Clobetasol-17-pr...	13E16-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Clobetasol-17-pr...	12A03-N03	40	AR-13-FG-003907-01
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	20	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G28-N11	80	nicht erforderlich
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G15-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	20	0814I-01280
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	20	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	20	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	20	0814I-01279
Fagron	Dexamethason 1:1...	11G08-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamethason 1:1...	12C20-N03	40	AR-13-FG-003908-01
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	20	1316Q-03582

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	20	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	20	0814M-03582
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	20	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	20	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	20	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	11/19-N07	40	beim Lieferant
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	20	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	4511E-07449	80	beim Lieferant
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	20	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	20	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	20	0814M-07678
Fagron	Fuchsin	11A05-N08	40	AR-12-FG-002852-01
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	20	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	20	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	20	1516I-01334
Fagron	Kupferorotat-Dih...	09F15-N01	40	zu erfassen
Fagron	Kupferorotat-Dih...	CH-565313	40	zu erfassen
Fagron	Lithiumcarbonat	08J06-N05	30	nicht erforderlich
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	20	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	20	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	20	1516B-02949
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	20	1516A-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	20	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	20	1516A-07393
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	20	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	20	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	11F20-N01	80	beim Lieferant
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	20	1516A-03538
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	20	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	20	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	20	0914G-01879
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	20	0914G-07776
Fagron	Natriumhydroxid ...	12E02-N15	80	nicht erforderlich
Fagron	Natriummonohydro...	11E02-N14	40	nicht erforderlich
Fagron	Natriummonohydro...	09K02-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Natriumthiosulfa...	11612-N16	40	AR-13-FG-005752-01
Fagron	Noscapinhydrochl...	12D04-B04-284297	40	nicht erforderlich
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	20	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	20	1416Q-01040
Fagron	Prednisolon 1:10...	11L13-N06	40	AR-13-FG-000835-01
Fagron	Prednisolon 1:10...	09107-N09	40	nicht erforderlich
Fagron	Schweres basisch...	11C10-N06	40	AR-13-FG-008124-01
Fagron	Silbereiweiss	10F01-N13	50	nicht erforderlich
Fagron	Silbereiweiß-Ace...	18000970	40	nicht erforderlich
Fagron	Thiaminnitrat	15A30-B06-309069	60	AR-16-FG-005855-01
Fagron	Thiomersal	11K01-N03	40	1401417
Fagron	Triamcinolonacet...	08K26-N05	40	beim Lieferant
Fagron	Zinkorotat-Dihyd...	11K16-N10	40	nicht erforderlich
Fagron	Zinkorotat-Dihyd...	13J08-N05	40	nicht erforderlich
Galke	Brennnesselsamen	21186	40	zu erfassen
Galke	Diptamwurzel, ge...	17805	40	nicht erforderlich
GoCaps	Gelatinekapseln	650-004	37	AR-12-FG-010178-01
Gonmisol	Lutein 20% Pulver	20120320	40	nicht erforderlich
Gustav-G. Die...	Chondroitinsulfa...	zu erfassen	40	AR-14-FG-001918-01
Hepart	Glucosaminsulfat...	0909015	40	nicht erforderlich
Hepart	Inositol Hexanic...	022901	40	nicht erforderlich
inalc	D-Ribose	P19/28/069	20	nicht erforderlich
Inresa	Sotalolhydrochlo...	zu erfassen	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
iphas	Cellulosekapseln	53099151	37	nicht erforderlich
Kaden Biochem...	Antioxidans Tee ...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Kaden Biochem...	Quercetin	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Kaden Biochem...	Rosenwurz-Trocke...	zu erfassen	40	zu erfassen
Kaden Biochem...	Rosenwurz-Trocke...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Klenk	Ammi-visnaga-Frü...	7120A120112	40	nicht erforderlich
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	40	nicht erforderlich
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	60	1509356
Klenk	Anis	2700A140129	60	nicht erforderlich
Klenk	Anis	2700A110701	40	nicht erforderlich
Klenk	Bittere Mandeln	0040A111117	40	nicht erforderlich
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	1412547
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	60	AR-15-FG-008160-01
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	AR-15-FG-002805-02
Klenk	Bockshornsamen, ...	7264B130205	40	1408080
Klenk	Bockshornsamen, ...	7264A151001	60	AR-16-FG-014493-01
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	40	nicht erforderlich
Klenk	Brennnesselsamen	7470A111117	35	zu erfassen
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	60	zu erfassen
Klenk	Ceylon-Zimt, ech...	0614B120504	40	1403047
Klenk	Ceylon-Zimt, ech...	0614B120504	40	nicht erforderlich
Klenk	Curcumawurzelsto...	6741A110202	40	AR-12-FG-008355-01
Klenk	Dillfrüchte	2680A110808	40	nicht erforderlich
Klenk	Dillfrüchte	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	40	nicht erforderlich
Klenk	Gewürznelken, ge...	1264B141007	60	AR-15-FG-014858-01
Klenk	Holunderbeeren	3010A120202	40	zu erfassen
Klenk	Holunderblätter, ...	2321B130221	60	nicht erforderlich
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120330	40	1403467
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6954B140724	60	AR-15-FG-014915-01
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6954B150325	60	1606616
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6554B100409	40	AR-12-FG-008593-01
Klenk	Kardamomfrüchte, ...	2765A130524	60	AR-15-FG-015285-01
Klenk	Kirschenstiele, ...	5591A100913	40	1402575
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	nicht erforderlich
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Lärchenschwamm	1061A120312	40	zu erfassen
Klenk	Leinsamen	7308A100705	40	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A 110329	60	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	40	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	40	1411032
Klenk	Löwenzahnwurzel, ...	6621A100510	40	nicht erforderlich
Klenk	Maisgriffel, ges...	5581A111206	40	nicht erforderlich
Klenk	Mönchspfefferfrü...	7110N090701	40	zu erfassen
Klenk	Muskatblüte, gep...	5214A090716	50	zu erfassen
Klenk	Myrrhe	3355B120628	40	AR-15-FG-000945-01
Klenk	Ölbaumblätter	211A080311	40	AR-12-FG-008663-01
Klenk	Pappelknospen, z...	3266B150624	60	nicht erforderlich
Klenk	Pappelknospen, z...	3266B101208	40	nicht erforderlich
Klenk	Pappelknospen, z...	3266B130826	40	1410178
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A091120	40	nicht erforderlich
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A130909	40	1407600
Klenk	Rosmarinblätter, ...	2261A131118	60	AR-15-FG-008499-01
Klenk	Sauerdornbeeren	2720N111109	40	1405127
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	40	AR-15-FG-001050-01
Klenk	Schwarze Senfsam...	7434A120712	40	AR-15-FG-006711-01
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A110204	40	nicht erforderlich
Klenk	Selleriefrüchte	7140A130625	40	1405177
Klenk	Selleriefrüchte	7140A131122	60	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Sellerief Früchte	7140A111013	40	nicht erforderlich
Klenk	Selleriewurzel, ...	6091N081016	40	zu erfassen
Klenk	Selleriewurzel, ...	6091A110110	40	1410177
Klenk	Senfsamen, weiß,...	7254A110823	40	nicht erforderlich
Klenk	Senfsamen, weiß,...	7254A110823	40	1403282
Klenk	Sennesblätter, g...	2334B090306	50	zu erfassen
Klenk	Sennesblätter, g...	2334B130606	60	AR-15-FG-015212-01
Klenk	Sennesblätter, g...	2334B110207	40	zu erfassen
Klenk	Spargelwurzelsto...	6151B110304	40	1403480
Klenk	Süßer Fenchel	2870A110412	40	nicht erforderlich
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	40	1405154
Klenk	Tormentillwurzel...	6911B141114	60	AR-15-FG-014020-01
Klenk	Tormentillwurzel...	6914B120112	40	nicht erforderlich
Klenk	Wacholderbeeren,...	2894B100531	40	zu erfassen
Klenk	Wacholderbeeren,...	2894B130320	40	1411362
Klenk	Zitwerwurzelstoc...	6944B080904	50	zu erfassen
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	53855	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	46957	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Anis	51600	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Kümmel	53193	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Lauchzwiebeln, c...	10445	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Lauchzwiebeln, c...	50126	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Nanaminze, geschn.	44201	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel...	42168	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Pu Erh Tee (Rote...	52029	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Schwarzkümmelsamen	50371	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Senfsamen, weiß	52071	40	1408078
kreatin GmbH	Kreatin	300331	50	1405615
Lycored corp.	Caromix	CMX-LLCV-011401	40	nicht erforderlich
Lycored corp.	Caromix	CMX-PL-101112	40	nicht erforderlich
Merck KGaA	Benzoylperoxid, ...	S7012241509	60	zu erfassen
Merck KGaA	Cäsiumcarbonat	K36017440634	40	beim Lieferant
MP Biomedicals	Sulfanilamide	M3567	40	1402054
Otto Fischar	Talkum	90841/1	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Natriumdichlorac...	1000150016	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Zinkorotat-Dihyd...	1000127154	40	nicht erforderlich
Phytochem	D-Ribose	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Phytochem	D-Ribose	zu erfassen	60	nicht erforderlich
Roth	Aesculin Sesquih...	155206581	60	zu erfassen
Roth	Brillant Blau R ...	314217301	60	beim Lieferant
Roth	Desoxycholsäure ...	351172090	40	nicht erforderlich
Roth	Desoxycholsäure ...	084181622	40	1405618
Roth	Desoxycholsäure ...	154212633	60	nicht erforderlich
Roth	Desoxycholsäure ...	385212633	60	nicht erforderlich
Roth	Theobromine, 99%	145191010	60	AR-16-FG-002141-01
Roth	Theobromine, 99%	365191010	60	nicht erforderlich
Roth	Trypanblau (C.I...	204209355	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE 150902	20	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE 150902	20	beim Lieferant
Safic-Alcan	Preiselbeer-Troc...	17320/01	40	AR-12-FG-008822-01
SAND 12 GmbH	D-Ribose	L201211720	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Bromelain	BCBM1589V	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Bromthymolblau	MKBQ5404V	40	zu erfassen
Spinnrad	Emulsan II SP	111300063	40	beim Lieferant
Spinnrad	Inulin	zu erfassen	40	AR-14-FG-012296-01
Spinnrad	Inulin	2013481819	30	nicht erforderlich
Spinnrad	Inulin	1112300433	40	nicht erforderlich
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	20	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	10	nicht erforderlich
Th. Geyer	Barbital-Natrium	60508	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Barbital-Natrium	60508	80	nicht erforderlich
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	260EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	33299	20	beim Lieferant
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	20	0814K-01278
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	20	0814K-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	20	0914D-03065
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	20	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	20	0914G-02949
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	36985	20	beim Lieferant
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	20	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	56311	40	nicht erforderlich
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	20	0914F-01040
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	20	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	20	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	20	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	20	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	20	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	20	1316Q-07806
Vitatene	Betanat® 10% CWD	400101E10	40	nicht erforderlich
VMP Chemiekon...	D-(+)-Glucosamin...	144212943	40	20140402
Wellmune	1,25-beta-Glucan	10176-021	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Bentonit	zu erfassen	30	nicht erforderlich
zu erfassen	Bromthymolblau	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Kaliummonohydrog...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Magnesiumsulfat-...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Naloxonhydrochlo...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Natriumbutyrat	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Natriumpropionat	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Natriumthiosulfa...	zu erfassen	40	AR-13-FG-001882-01
zu erfassen	Tragant, gepulvert	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Weißer Ton	zu erfassen	50	nicht erforderlich

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

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 7206 Chargen. Daran wurden 16 919 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
A.H. 27.05.13 ek: 6,75EUR	Ehrenpreiskraut, geschn.	274239	1
AHD	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1208008-01	11
Akazie	Dillfrüchte	20.09.2015	1
Akazie	Leinsamen	7300A141201	1
Akazie	Leinsamen	20.09.2015	2
Akazie	Rosmarinblätter, geschn.	20.09.2015	1
Akazie	Schwarzkümmelsamen	20.09.2015	1
Akazie	Zimtrinde, geschn.	20.09.2015	1
Akazien-Apo	Zimtrinde, geschn.	Test	1
Aldrich	Natriumpropionat	U02796-056	1
Alfred Galke	Bitterer Fenchel	18270	1
Alfred Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	20921	1
Alfred Galke	Himbeerblätter, geschn.	19851	1
Alfred Galke	Hirtentäschelkraut, geschn.	20591	1
Alfred Galke	Kümmel	20069	1
Alfred Galke	Melissenblätter, geschn.	D-NI-1-9516-BC	1
Alfred Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	19861	1
Alliance	Erikakraut, geschn.	255389	1
Alliance	Natriummonohydrogenphosphat-...	12256606	1
Alliance	Ruprechtskraut, geschn.	3951A110621	5
Alliance	Weißdornblüten	13010403	1
Alliance Health	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Alliance healthcare	Natriummonohydrogenphosphat-...	12L05-N04	2
Alliance Healthcare	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	1
an	Benediktenkraut, geschn.	13389704	1
an	Eisenkraut, geschn.	12383007	1
an	Enzianwurzel, geschn.	6311b130305	1
an	Hibiscusblüten	14018101	1
an	Himbeerblätter, geschn.	13086708	1
an	Passionsblumenkraut, geschn.	13141212	1
an	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A130930	1
Anzag	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, ...	1109025-01	6
Anzag	Aluminiumkaliumsulfat	1218441	1
Anzag	Angelikawurzel	12168703	3
Anzag	Bärlauchkraut, geschn.	11182207	2
Anzag	Benediktenkraut, geschn.	271946	1
Anzag	Eibischwurzel, geschält	11126702	1
Anzag	Indische Flohsamen	11185818	1
Anzag	Kalmuswurzelstock, ungeschäl. ...	276260	3
Anzag	Königskerzenblüten, geschn.	11020714	3
Anzag	Lavendelblüten	1488A12803	1
Anzag	Leinsamen	12137105	1
Anzag	Lindenblüten, geschn.	7120	1
Anzag	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	274030	1
Anzag	Mädesüßkraut, geschn.	10381602	5
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	111201301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	120802501	1
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304003-01	2
Anzag	Maisgriffel, geschn.	274920	1
Anzag	Mariendistel Früchte	11126702	12
Anzag	Nystatin	2902041-02	1
Anzag	Passionsblumenkraut, geschn.	1207211669	1
Anzag	Preiselbeer-Trockenextrakt 6:1	20206/01	1
Anzag	Ruprechtskraut, geschn.	11147806	1
Anzag	Schafgarbenkraut, geschn.	11306307	1
Anzag	Sternanis	10376403	5
Anzag	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11010606	1
Anzag	Tausendgüldenkraut, geschn.	2727897	1
Anzag	Trichloressigsäure	12135204	5
Anzag	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	11026606	1
Anzag	Waldmeisterkraut, geschn.	12103504	2
ANZAG	Walnussblätter, geschn.	12124603	12
Anzag 05.10.2012	Huflattichblätter, geschn.	121005	2
Anzag 07.11.12	Süßholzwurzel, geschält	11034018	1
Anzag 07.11.12 ek: 2,48	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	5
Anzag 10.05.2010	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1910E-01485	1
Anzag 10.05.13 ek:3,16EUR	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B130321	1
Anzag 11.09.2012	Calciumhydroxid	112F08-N02	1
Anzag 12.03.13 ek: 4,13EUR	Johanniskraut, geschn.	11185608	2
Anzag 12.11.12 ek:11,04	Lindenblüten, geschn.	1611B120827	14
Anzag 12.11.12 ek:3,85	Schafgarbenkraut, geschn.	11280513	1
Anzag 13.02.13 ek: 4,20EUR	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265910	1
Anzag 13.12.12 ek: 5,01EUR	Ringelblumenblüten, geschn.	1241C120321	5
Anzag 17.04.13 ek: 2,&§EUR	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110816	2
Anzag 17.07.2012	Dithranol	APDT/365/2011D	3
Anzag 19.09.2012	Senfsamen, weiß, gepulvert	11114409	2
Anzag 22.03.13 ek: 5,69EUR	Kap-Aloe, gepulvert	12232102	1
Anzag 25.10.12 ek:3.16EUR	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B110131	1
Anzag 26.02.13 ek: 10:45EUR	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721C120321	17
Anzag 26.10.12 2.36EUR	Eichenrinde, geschn.	10348616	5
Anzag 27.12.12 ek:2,79	Brombeerblätter, geschn.	10136048	1
Anzag 28.08.2012	Gänseblümchen	11068306	1
Anzag 28.08.2012	Heidelbeeren, getrocknete	10273712	1
Anzag 28.08.2012	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003311	3
Anzag 29.04.13 ek: 4,55EUR	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138518	4
Anzag 6.03.13 ek: 13.82EUR	Kamillenblüten	12244805	3
anzag 8.8.13	Brennnesselblätter, geschn.	12183901	3
Anzag am 05.05.2012	Eibischwurzel, geschält	11101809	1
ANZAG am 06.06.2012	Rosmarinblätter, geschn.	268132	4
Anzag am 08.05.2012	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12C07-N01	15
Anzag am 08.05.2012	Herzgespannkraut, geschn.	10244612	1
ANZAG am 15.05.2012	Aluminiumkaliumsulfat	1108049-01	4
ANZAG am 15.05.2012	Echtes Labkraut, geschn.	10375704	1
ANZAG am 22.05.2012	Aluminiumkaliumsulfat	12022401	2
ANZAG am 22.05.2012	Himbeerblätter, geschn.	2291A111124	3
ANZAG am 23.05.2012	Beifußkraut, geschn.	11286301	1
ANZAG am 23.05.2012	Calciumhydrogenphosphat, gep...	10135228	2
ANZAG am 23.05.2012	Kaliumhydrogencarbonat	11105811	4
ANZAG am 23.05.2012	Rosmarinblätter, geschn.	2261A100916	1
Anzag am 24.04.2012	Erdrachkraut, geschn.	3881B100127	3
Anzag am 24.05.2012	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11E31-N04	1
Anzag ek: 2,59EUR 19.09.12	Kümmel	11003216	4
Anzag ek: 4,58EUR 25.09.12	Walnussblätter, geschn.	2111A120123	9
Anzag ek: 4,88EUR 26.09.12	Ehrenpreis Kraut, geschn.	4661C120321	9
Anzag ek: 6,39 11.09.12	Frauenmantelkraut, geschn.	11182806	7
Anzag ek:3,13EUR 15.09.12	Steinklee Kraut, geschn.	11307605	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag ek:8.77EUR 30.08.12	Manna, geschn.	11308904	4
Anzag EK7,91 08.08.12	Enzianwurzel, geschn.	10263407	1
Anzag, 18.07.2012	Schafgarbenkraut, geschn.	11106405	1
Anzag, 24.10.2012	Schafgarbenkraut, geschn.	270116	2
anzag,26.11.12	Ammoniumhydrogencarbonat	12022308	4
Anzag/	Dithranol	APDT3652011	1
Anzag/	Ruprechtskraut, geschn.	11147813	4
Apomix / 11	Carbachol	12330703	1
Apotheke Bühlau	Bittere Mandeln	267467	2
Apotheke Bühlau	Roskastanienblätter, geschn.	100416	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011/	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/365/2011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3902013D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	ApDt/365/2011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011	4
Audor Pharma	Nystatin	AP11K11-N04N	1
Audor Pharma	Nystatin	AP11G07-N12N	1
Audor Pharma	Nystatin	11C07-N05N	1
Aurica	Baldrianwurzel, geschn.	221838	1
Aurica	Birkenblätter, geschn.	521205644	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	521201267	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	224133	2
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521202559	1
Aurica	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	521200197	1
Aurica	Passionsblumenkraut, geschn.	521300655	1
Aurica	Rotkleeblüten	521203442	1
Aurica	Salbeiblätter, geschn.	521204613	1
Aurica	Schachtelhalmkraut, geschn.	521205308	1
Aurica	Thymian, gerebelt	521207003	1
Aurica / 11	Schachtelhalmkraut, geschn.	521302898	1
Aurica / 11	Schlüsselblumenblüten	521301234	1
Aurica / 11	Wacholderbeeren	521301390	1
Aurica/ Noweda	Johanniskraut, geschn.	521305424	1
Aurica/ Vedono	Pfefferminzblätter, geschn.	521301217	1
Aurica/Anzag	Rotkleeblüten	521303918	1
Aurica/Gehe	Schlüsselblumenblüten	521203308	1
Bahnhof-Apotheke	Anis	7-120913	1
Bahnhof-Apotheke	Bärlappkraut, geschn.	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Birkenblätter, geschn.	18-120702	1
Bahnhof-Apotheke	Bitterer Fenchel	11-121029	1
Bahnhof-Apotheke	Brennnesselblätter, geschn.	7-121109	1
Bahnhof-Apotheke	Brombeerblätter, geschn.	18-120702	1
Bahnhof-Apotheke	Ehrenpreis, geschn.	4-121002	1
Bahnhof-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Flohsamen	3-121005	1
Bahnhof-Apotheke	Frauenmantelkraut, geschn.	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Heublumen	13-121105	1
Bahnhof-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	17-120917	1
Bahnhof-Apotheke	Hirtentäschelkraut, geschn.	4-120924	1
Bahnhof-Apotheke	Holunderblüten, gerebelt	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Johanniskraut, geschn.	4-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Kamillenblüten	11-121024	1
Bahnhof-Apotheke	Kümmel	18-120709	1
Bahnhof-Apotheke	Lindenblüten, geschn.	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Maisgriffel, geschn.	20-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Melissenblätter, geschn.	17-120917	1
Bahnhof-Apotheke	Ringelblumenblüten, geschn.	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Rosmarinblätter, geschn.	7-120915	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bahnhof-Apotheke	Salbeiblätter, geschn.	3-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Schafgarbenkraut, geschn.	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Spitzwegerichblätter, geschn.	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Süßholzwurzel, geschält	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Thymian, gerebelt	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Weidenröschenkraut, kleinblü. ...	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Weißdornblätter mit Blüten, ...	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Wermutkraut, geschn.	17-121107	1
BimSiframGroup	Amygdalin	141120	1
BimSiframGroup	Amygdalin	STA130512002	2
BimSiframGroup	Amygdalin	13121802	2
Biogenerics	Amygdalin	NSIH03040	1
bohn	Walnusschalen, geschn.	11325606	1
Bomba/AHD	Goldrutenkraut, geschn.	279526	1
Bomba/AHD	Huflattichblätter, geschn.	276303	6
Bomba/AHD	Weidenrinde, geschn.	280362	1
Bombastus	Alpenfrauenmantelkraut, gesc. ...	278889	1
Bombastus	Angelikawurzel	275879	1
Bombastus	Angelikawurzel	277310	4
Bombastus	Angelikawurzel	281280	7
Bombastus	Angelikawurzel	283387	1
Bombastus	Angelikawurzel	285732	2
Bombastus	Angelikawurzel	278294	1
Bombastus	Angelikawurzel	284545	1
Bombastus	Angelikawurzel	275878	1
Bombastus	Angelikawurzel	290309	1
Bombastus	Angelikawurzel	218280	1
Bombastus	Angelikawurzel	270117	2
Bombastus	Angelikawurzel	272895	1
Bombastus	Angelikawurzel	272954	4
Bombastus	Anis	282917	1
Bombastus	Anis	285778	1
Bombastus	Anis	278925	2
Bombastus	Anis	276456	1
Bombastus	Anis	273682	1
Bombastus	Anis	268180	1
Bombastus	Arnikablüten	271668	1
Bombastus	Arnikablüten	280672	1
Bombastus	Arnikablüten	271581	1
Bombastus	Artischockenblätter, geschn.	8202213593	1
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	274553	1
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	278108	2
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	277846	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	6641B110317	3
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	276645	2
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274561	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	267863	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	268458	2
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274722	1
Bombastus	Bärentraubenblätter, geschn.	272297	7
Bombastus	Bärentraubenblätter, geschn.	275491	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	269195	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	270743	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	272385	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	274498	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	274499	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	267077	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	277822	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	278316	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	266623	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Bittere Mandeln	284978	1
Bombastus	Bittere Mandeln	275601	1
Bombastus	Bittere Mandeln	267529	1
Bombastus	Bittere Mandeln	275600	1
Bombastus	Bittere Mandeln	275001	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	275922	5
Bombastus	Bitterer Fenchel	285609	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	280891	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	267683	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	273706	5
Bombastus	Bitterer Fenchel	275921	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	268130	4
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	270517	2
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278686	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278696	3
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	240503	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	272781	5
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	282475	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	273229	2
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	270987	4
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	266099	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	277950	3
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	270854	6
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	266638	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	267854	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	275848	3
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	255763	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	272303	3
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	275763	4
Bombastus	Brombeerblätter, geschn.	273668	3
Bombastus	Brombeerblätter, geschn.	267122	3
Bombastus	Brombeerblätter, geschn.	261490	1
Bombastus	Dillspitzen, geschn.	50836505	1
Bombastus	Echtes Labkraut, geschn.	3921B120130	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, geschn.	269497	2
Bombastus	Ehrenpreiskraut, geschn.	274238	2
Bombastus	Ehrenpreiskraut, geschn.	265564	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, geschn.	278855	2
Bombastus	Ehrenpreiskraut, geschn.	268409	1
Bombastus	Eibischwurzel, ungeschält	272130	2
Bombastus	Eibischwurzel, ungeschält	270467	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	286297	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	279525	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	272704	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	285327	3
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	264301	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274611	3
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274392	3
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	265717	1
Bombastus	Erikakraut, geschn.	278314	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	249091	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	268407	4
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	270733	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	273926	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	275998	4
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	278599	4
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	281284	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	276173	4
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	278889	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	279070	6
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	282032	2
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	272021	5
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	268287	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	521203995	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	14066007	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	263194	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	264972	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	284242	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	282221	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	262792	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	269563	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	270047	5
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271459	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271460	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	274290	4
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	261756	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	278697	5
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	257166	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	269033	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, geschn.	283708	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, geschn.	274421	3
Bombastus	Heidelbeerblätter, geschn.	283170	1
Bombastus	Heidelbeerblätter, geschn.	273581	2
Bombastus	Heidelbeerblätter, geschn.	272176	3
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273668	4
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273778	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	263050	6
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	272898	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273710	7
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	269870	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	274507	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	265844	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	279686	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	262836	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273143	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	262668	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	269594	6
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	278856	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	12345	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	284136	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	269977	1
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	279216	8
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	265631	1
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	275393	5
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	269873	3
Bombastus	Hopfenzapfen	10240403	1
Bombastus	Hopfenzapfen	271870	2
Bombastus	Hopfenzapfen	277821	2
Bombastus	Hopfenzapfen	276976	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	265856	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	266691	2
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	26693	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	277848	2
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	274289	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	285263	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	275489	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	281100	4
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	278758	5
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	277131	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	272019	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	269501	5
Bombastus	Isländisches Moos, geschn.	12187108	3
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	2
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	265761	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	275106	6
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	281530	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, geschält	274159	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, geschält	269479	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschäl. . .	282476	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschäl. . .	281692	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschäl. . .	277958	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschäl. . .	224114	1
Bombastus	Kamillenblüten	270579	4
Bombastus	Kamillenblüten	273388	3
Bombastus	Kamillenblüten	262364	2
Bombastus	Kamillenblüten	274870	2
Bombastus	Kamillenblüten	266864	1
Bombastus	Kamillenblüten	277959	6
Bombastus	Kamillenblüten	268408	3
Bombastus	Kamillenblüten	276307	1
Bombastus	Kamillenblüten	273667	2
Bombastus	Kamillenblüten	277997	1
Bombastus	Kamillenblüten	280143	2
Bombastus	Kamillenblüten	283710	2
Bombastus	Kamillenblüten	271781	4
Bombastus	Kamillenblüten	274106	2
Bombastus	Kamillenblüten	274105	1
Bombastus	Kamillenblüten	268712	1
Bombastus	Koriander	263733	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne Kelch	275759	2
Bombastus	Kümmel	275228	1
Bombastus	Kümmel	275849	2
Bombastus	Kümmel	270278	1
Bombastus	Kümmel	277491	2
Bombastus	Kümmel	270124	1
Bombastus	Kümmel	272730	1
Bombastus	Lavendelblüten	276799	2
Bombastus	Lavendelblüten	274469	1
Bombastus	Lavendelblüten	268831	2
Bombastus	Leinsamen	295376	1
Bombastus	Leinsamen	282734	3
Bombastus	Leinsamen	278457	6
Bombastus	Leinsamen	274032	1
Bombastus	Leinsamen	269500	1
Bombastus	Leinsamen	1610	1
Bombastus	Liebstöckelwurzel, geschn.	260409	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	267693	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	25091205	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	268477	2
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	272958	6
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	281042	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	275129	3
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	280678	3
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	276813	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	266863	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g. . .	290125	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g. . .	271272	5
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g. . .	264967	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	274030	3
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	277597	8
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	285264	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	282916	6
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	280363-3385310110	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	275126	2
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	280363	6
Bombastus	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	11371901	1
Bombastus	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	11371906	2
Bombastus	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	277424	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	285912	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	271033	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	282574	1
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	272034	1
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	273803	1
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	278925	2
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	267168	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278378	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	277720	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	7180A110209	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	272575	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	269499	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	268192	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	279405	2
Bombastus	Mariendistelfrüchte	262426	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	299483	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296535	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296193	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	284420	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282034	2
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	266341	1
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	277722	2
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	271499	3
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	270044	2
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	261988	1
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	276579	1
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	273485	2
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	273483	2
Bombastus	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292858	6
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	276155	2
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	277432	1
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	261875	2
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	271782	5
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	265420	1
Bombastus	Natriummonohydrogenphosphat-...	11H04-N06	1
Bombastus	Ölbaumblätter	Unbekannt	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	271499	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	274021	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	279914	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	273843	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	272956	5
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	267998	4
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	266772	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	246514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	275295	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	275492	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	281043	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	281282	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	285914	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	279634	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	279214	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	278679	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	278201	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	276172	1
Bombastus	Pomeranzenschalen, bittere, ...	267364	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	262175	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	269196	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	270500	2
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	273387	4
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	276777	4
Bombastus	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043806	1
Bombastus	Ringelblumenblüten ohne Kelch	280306	2
Bombastus	Ringelblumenblüten ohne Kelch	268626	1
Bombastus	Ringelblumenblüten ohne Kelch	279632	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	270046	5
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	275128	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	261332	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	253620	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	275813	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	279632	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	281843	2
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	272435	2
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	270171	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	277128	2
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	281248	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	270115	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	271253	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	275330	2
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	277512	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	279929	6
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	264390	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	275891	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	280449	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	6011401	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	264101	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	264100	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	280647	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	268534	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	269031	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	272552	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	273963	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	274168	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	265924	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	279133	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	275836	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	274714	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	268179	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	279023	3
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	277430	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	276498	4
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	274610	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	274284	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	273273	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	275964	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	278315	5
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	15006702	2
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273547	3
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	266901	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273474	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280581	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	275285	3
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	271828	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	278109	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280008	2
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	277575	4
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280448	2
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	279569	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	275479	5
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	263401	2
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	270016	4
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	278038	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	282661	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	280890	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	272832	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	274237	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	278106	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	270869	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	276259	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	27132	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	279314	2
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	268001	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	270853	4
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	276468	4
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	3713Q2151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	903312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	286584	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	285185	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	267852	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	279409	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	278377	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	274921	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	2901312151	1
Bombastus	Tausendgüldenkraut, geschn.	262982	2
Bombastus	Tausendgüldenkraut, geschn.	281951	1
Bombastus	Tausendgüldenkraut, geschn.	277598	3
Bombastus	Thymian, gerebelt	276508	2
Bombastus	Thymian, gerebelt	277466	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	268912	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	278309	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	280782	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	267394	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	275877	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	277996	3
Bombastus	Walnussblätter, geschn.	267575	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277005	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	278458	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	270886	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	261615	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	288869	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	275052	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	281533	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	282270	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	265845	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	267927	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277847	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	251385	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	292710	1
Bombastus	Weidenröschenkraut, kleinblü...	268836	3
Bombastus	Weidenröschenkraut, kleinblü...	278235	1
Bombastus	Weidenröschenkraut, kleinblü...	281846	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Weidenröschenkraut, kleinblü...	259546	2
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	267551	2
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	267551	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	272177	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	267000	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	272881	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	275309	3
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	278756	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	275310	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	282220	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	264044	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	273287	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ...	265197	2
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	281000	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	265417	3
Cae	Bitterer Fenchel	Int.Ch.314090	1
Cae	Bohnenhülsen, geschn.	Int.Ch.313011	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	13106901	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12041403	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12049608	2
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12049607	2
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152402	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152401	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, gesc...	12147206	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, gesc...	12147205	2
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, gesc...	11063608	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, gesc...	1214204	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, gesc...	12147202	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, gesc...	12147203-3470312131	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	15080701	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12323717	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	15051302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1406021-01	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13L13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13G03-N02	24
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	23111203	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	23071204	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114919	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114920	10
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114910	9
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	2313A-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	130701101	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114922	17
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13/13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114912	6
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114904	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12323710	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114906	6
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1210014-01	18
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12127-N01	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114908	10
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	19041302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	23051205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	10251309	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11229913	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11229914	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11229917	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12021303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12047503	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12047505	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	27081301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12047514	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11229907	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	10251314	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	10251307	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	9071303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	8031301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	18061308	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	15080715	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1233702	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11229905	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11229906	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	5081301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	3091205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	28121301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	51/AD1	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	121149006	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	3113E-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	121001402	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022404	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11254805	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11G01-N04	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11218611	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	1218411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	90033229	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	504311092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	14263804	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12 24-M03	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184408	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	2713Q1092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	510211092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022444	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13356103	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	5
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144602	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12239102	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022409	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144603	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11017211	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	15172501	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13098702	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12095607	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15193204	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15L01-B05	2
Caelo	Amfetaminsulfat	12I24-N03	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12B06-N013	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344602	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344605	1
Caelo	Amfetaminsulfat	1ot067002	1
Caelo	Ammoniumchlorid	10176309	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	2
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	3
Caelo	Ammoniumchlorid	12240302	4
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	12322201	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	12322204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	13104611	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	4112M-01103	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	24101202	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	72715338	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	23101204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	25111308	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	11145612	3
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	3091204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	23011404	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	13104601	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231603	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	313091	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231604	5
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231601	3
Caelo	Andornkraut, geschn.	1153803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231605	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253802	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	13289109	1
Caelo	Angelikawurzel	12350701	1
Caelo	Angelikawurzel	12168702	2
Caelo	Angelikawurzel	12350703	6
Caelo	Angelikawurzel	30011302	1
Caelo	Angelikawurzel	3412Q-02127	1
Caelo	Angelikawurzel	21011402	1
Caelo	Angelikawurzel	15101304	1
Caelo	Angelikawurzel	12350705	1
Caelo	Angelikawurzel	12350704	2
Caelo	Angelikawurzel	12168701	4
Caelo	Angelikawurzel	28101402	1
Caelo	Angelikawurzel	12080412	1
Caelo	Angelikawurzel	11093304	1
Caelo	Angelikawurzel	11093310	1
Caelo	Angelikawurzel	12080403	1
Caelo	Angelikawurzel	12070806	1
Caelo	Angelikawurzel	12345	1
Caelo	Angelikawurzel	269775	3
Caelo	Angelikawurzel	15162604	1
Caelo	Angelikawurzel	274128	4
Caelo	Angelikawurzel	11259803	1
Caelo	Angelikawurzel	10071306	1
Caelo	Angelikawurzel	5091303	1
Caelo	Angelikawurzel	12168705	2
Caelo	Angelikawurzel	Int.Ch:318090	1
Caelo	Angelikawurzel	14178506	1
Caelo	Angelikawurzel	14179506	1
Caelo	Anis	21021312	1
Caelo	Anis	2700A130527	14
Caelo	Anis	2213M-01530	1
Caelo	Anis	2700A140129	6
Caelo	Anis	411081/1	1
Caelo	Anis	13037807	1
Caelo	Anis	11101214	6
Caelo	Anis	13037808	11
Caelo	Anis	13037809	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anis	11101213	7
Caelo	Anis	11101204	1
Caelo	Anis	11101202	2
Caelo	Anis	10247203	3
Caelo	Anis	10247202	1
Caelo	Anis	10081207	1
Caelo	Anis	zu erfassen	1
Caelo	Anis	11101215	3
Caelo	Anis	11370308	6
Caelo	Anis	11370304	9
Caelo	Anis	12360801	1
Caelo	Anis	11370303	12
Caelo	Anis	13037802	9
Caelo	Anis	11370302	6
Caelo	Anis	11370301	10
Caelo	Anis	111101213	1
Caelo	Anis	13037804	3
Caelo	Anis	13037805	11
Caelo	Anis	13037806	2
Caelo	Anis	5121401	1
Caelo	Anis	13333906	2
Caelo	Anis	13333907	6
Caelo	Anis	13037808-3560412014	1
Caelo	Anis	13333908	10
Caelo	Anis	13333909	2
Caelo	Anis	13333910	3
Caelo	Anis	13333912	2
Caelo	Anis	15046101	4
Caelo	Anis	15046102	2
Caelo	Anis	15283201	1
Caelo	Anis	4061301	1
Caelo	Anis	5091304	1
Caelo	Anis	5061301	1
Caelo	Anis	13037901	1
Caelo	Anis	1307809	1
Caelo	Anis	133333902	1
Caelo	Anis	1137033	1
Caelo	Anis	13333903	4
Caelo	Anis	13333902	7
Caelo	Anis	13333901	4
Caelo	Anis, zerstoßen	11242003	1
Caelo	Anis, zerstoßen	12360803	2
Caelo	Anis, zerstoßen	15149702	1
Caelo	Anis, zerstoßen	23041303	1
Caelo	Anis, zerstoßen	4041302	1
Caelo	Anis, zerstoßen	12111303	3
Caelo	Anis, zerstoßen	13149902	1
Caelo	Apfelsinenschalen, geschn.	531A091125	1
Caelo	Apfelstücke, geschn.	12227301	1
Caelo	Arnikablüten	11374105	1
Caelo	Arnikablüten	122227202	1
Caelo	Arnikablüten	1222702	1
Caelo	Arnikablüten	12227202	1
Caelo	Arnikablüten	IntCh:212032	1
Caelo	Arnikablüten	11374103	1
Caelo	Arnikablüten	10081204	1
Caelo	Arnikablüten	11259803	2
Caelo	Arnikablüten	11374101	2
Caelo	Arnikablüten	11374102	3
Caelo	Arnikablüten	10207405	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173302	3
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	11151908	2
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13310706	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173307-3260315072	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037603	3
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173304	2
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037605	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037608	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	2312I-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037607	3
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	3110Q-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173307	6
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173306	2
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180008	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	9311411	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	14019107	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	12103202	8
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	11030810	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	11030811	3
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	14019102	2
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	8011419	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	11030812	4
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	12103201	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	12103203	8
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	30101307	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180005	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	29011302	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180002	4
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	112211643	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180004	5
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	312052	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180001	5
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	7051302	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	1213202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196806	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1328	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033811	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103602	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	20081303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13287402	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196805	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033812	10
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119002	13
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119003	12
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119004	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1319002	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11349101	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	120338012	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196802	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	2712A-02167	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033810	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033804	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033807	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033805	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801-3564412081	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	3091202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033806	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103611	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	28101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	29101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31101202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31121201	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103607	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103601	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103608	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103612	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103606	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033808	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1203812	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	11213003	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	11213005	5
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	11213010	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186502	2
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186503	2
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186504	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186506	7
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	13067802	2
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	13067805	7
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	15051303	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	92795616	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	13067805-3390311080	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	4021407	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	4091301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	412A-01518	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	1218602	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	4689145	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	5111301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	8120	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	9279515	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	9279516	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	15116201	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	3108201204	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	2811Q-01518	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	280889	3
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	20111210	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	17121306	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255014	6
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255016	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255017	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255018	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	13101501	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	13101502	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	1310502	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255012	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255001	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	9378812	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255003	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255005	4
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255011	6
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255010	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255009	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255008	12
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	3511B111005	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380803	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380802	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182204	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182205	1
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	13048605-3519411022	1
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	3632A110201	4
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	13048605	2
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12007008	2
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12007010	4
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12066404	2
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	nachprüfung	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382702	6
Caelo	Beifußkraut, geschn.	14360605	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	4712A-01620	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10355329	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016702	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382701	8
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016709	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10357806	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016701	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1238701	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	9
Caelo	Beifußkraut, geschn.	3591A110119	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1081301	1
Caelo	Beinwellwurzel	116053	1
Caelo	Beinwellwurzel	2711Q-02135	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	10325404	2
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	12038203	3
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	2513A-01628	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13025902	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13025903	3
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	10325402	5
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	27111205	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13025901	4
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	103225403	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13389701	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	12038202	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	9355208	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	3091301	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	4743554	1
Caelo	Bentonit	1307016-01	1
Caelo	Bentonit	fürHerrSalloch	1
Caelo	Bentonit	1311014-01	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	11083509	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	11083507	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112602	2
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112601	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112605	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	55B110128	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112606	3
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112608	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112603	2
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	11132209	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	12358802	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	4412Q-01680	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	12358805	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	13241601	1
Caelo	Betamethason-17-valerat 1:10...	12a05-no8	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	134048903	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13048906	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007205	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betonienkraut, geschn.	11247205	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13367802	1
Caelo	Bibergeil, gepulvert	o810I-01236	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027405	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027411	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108906	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	261441	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193108	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	107063	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193003	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189501	2
Caelo	Birkenblätter, geschn.	3013E-01481	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337302	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108917	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360703	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189507	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	IntCh: 311092	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108916	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193109	11
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193002	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303-3561412013	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189510	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189502	2
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11050102	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189509	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360702	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108905	9
Caelo	Bittere Mandeln	15193103	1
Caelo	Bittere Mandeln	5121301	1
Caelo	Bittere Mandeln	13242001	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12345678	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14111301	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	3
Caelo	Bitterer Fenchel	13148307	3
Caelo	Bitterer Fenchel	13148306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	9121305	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304	22
Caelo	Bitterer Fenchel	13148303	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408	1
Caelo	Bitterer Fenchel	6091201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016318	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094704	8
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	3
Caelo	Bitterer Fenchel	5121401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020802	7
Caelo	Bitterer Fenchel	4061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	402311545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1320041	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200402	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200401	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1302081	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094719	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	7
Caelo	Bitterer Fenchel	12094721	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094724	3
Caelo	Bitterer Fenchel	14376402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterer Fenchel	12094725	7
Caelo	Bitterer Fenchel	12094717	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	5
Caelo	Bitterer Fenchel	13020801	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094712	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094715	5
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716	9
Caelo	Bitterer Fenchel	5061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1106330	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016332	1
Caelo	Bitterer Fenchel	27121201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016331	5
Caelo	Bitterer Fenchel	11016309	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15007601	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716-3408310191	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304-3500411070	1
Caelo	Bitterer Fenchel	4911E-1545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15141004	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12167101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	10109010	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11185501	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	2860A110704	5
Caelo	Bitterer Fenchel	12094711	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376405	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16061202	1
Caelo	Bitterer Fenchel	7031306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006507	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006501	2
Caelo	Bitterer Fenchel	1209474	1
Caelo	Bitterer Fenchel	nachprüfung	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408	4
Caelo	Bitterer Fenchel	14376406	1
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	13123901	2
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	1226101	1
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	13149001	1
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	1712E-01517	1
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	13123902	2
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	12226104	1
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	4712M-02335	1
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	103745604	1
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	132564301	1
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	13254301	1
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	10375604	2
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	10375605	1
Caelo	Bittersüßstengel, geschn.	10375603	2
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, ges...	12244504	1
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, ges...	11115206	1
Caelo	Bockshornsamen	1131206	1
Caelo	Bockshornsamen	11313204	4
Caelo	Bockshornsamen	12252603	2
Caelo	Bockshornsamen	13013802	1
Caelo	Bockshornsamen	13013805	2
Caelo	Bockshornsamen	4912E-02803	1
Caelo	Bockshornsamen	13013803	7
Caelo	Bockshornsamen	11313203	3
Caelo	Bockshornsamen	11313205	1
Caelo	Bockshornsamen	12252601	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bockshornsamen	13013801	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	14057801	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	12149607	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	14057807	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	14377201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	15308703	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	13398302	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	7264a110201	2
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	15060905	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	6031301	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	8301004	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006504	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006507	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030604	4
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030605	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	29091201	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	14080002	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1333802	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333803	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333801	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11233603	2
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1103061	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	12358703	3
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177207	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177203	7
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177201	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	13172404	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177208	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12200801	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	655456	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016502	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064303	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016509	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016511	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227004	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016508	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227005	2
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064306	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016506	2
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	123741004	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	12374101	4
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	12374106	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349614	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349603	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	14125907	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	13232404	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	13232401	2
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349605	2
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349610	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	int ch: 313011	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12034403	8
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12034414	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	120375901	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908	5
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183909	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183910	11
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184001	5
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183914	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908-3391311070	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908-3405310181	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908-3443311112	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183911	15
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12034402	4
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	2051302	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291413	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291409	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10282807	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10282806	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10162712	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	3021401	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291414	4
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291422	4
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291411	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291410	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	7031302	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	613A-03054	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	1218707	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184503	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184706	4
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	18071202	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12354001	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12195101	4
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184707	8
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12195001	9
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	29071303	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	20111306	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184502	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	13091302	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12195001	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	13386801	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	1283910	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	14344907	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184004	10
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	17121205	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12814001	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	33/AD1	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	19091205	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184005	5
Caelo	Brennnesselsamen	13387109	1
Caelo	Brennnesselsamen	15290602	1
Caelo	Brennnesselsamen	20111301	1
Caelo	Brennnesselsamen	12131505	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010607	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010612	2
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254902	5
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	10250203	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	10081202	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	6441A121024	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254903	4
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	6631B130610	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265006	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265003	2
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265002	6
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254904	3
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030707	6
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	3011E-01512	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	28061202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030701	2
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	14019010	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	13127901	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030704	4
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	13101610	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	13091206	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	10136412	2
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	15039301	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	14111318	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	2271c120508	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	10136403	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	10136408	6
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	3091303	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	2110E-01512	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007507	6
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007502	2
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005303	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005305	2
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104507	9
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104405	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031601	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104406	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	10224507	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104402	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104403	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	107063	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104401	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031606	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031604	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104404	2
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	30041301	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	13193203	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	13051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	2051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212817	4
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	5111302	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212612	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212807	2
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212815	2
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212808	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12B09-N11	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341409	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341404	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341401	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12238401	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230921	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230915	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	8237314	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212804	7
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	11287510	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	11287503	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	10135223	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	10135222	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	10135216	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	10135201	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	11287509	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212806	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	14011401	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	13170704	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	13170701	3
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212822	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212816	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212813	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212812	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212809	2
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat, gepu...	12257703	4
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat, gepu...	10132403	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat, gepu...	12257701	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat, gepu...	12316301	2
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat, gepu...	11164005	1
Caelo	Calciumsulfat-Hemihydrat	9246322	2
Caelo	Calciumsulfat-Hemihydrat	9246320	1
Caelo	Cayennepfeffer, gepulvert (G...	13205106	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	10381906	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	11238512	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281118	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13142101	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237901	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237903	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237907	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281112	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13112102	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	C17H22CIN04	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15219805	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13G03-N10	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	14275910	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136505	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136501	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	11160405	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	15207601	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	1213650	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136504	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136503	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136506	2
Caelo	Dexamfetaminsulfat	C9H13N14	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267608	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267604	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267603	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295903	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295905	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295907	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142503	2
Caelo	Dillfrüchte	12342909	5
Caelo	Dillfrüchte	12289901	1
Caelo	Dillfrüchte	12342903	1
Caelo	Dillfrüchte	12342906	2
Caelo	Dillfrüchte	12342904	6
Caelo	Dillfrüchte	12342908	3
Caelo	Dillfrüchte	12038302	2
Caelo	Dillfrüchte	12038304	2
Caelo	Dillfrüchte	2413M-01526	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295109	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007605	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007601	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007608	1
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dithranol	120302501	1
Caelo	Dithranol	120302502	2
Caelo	Dithranol	12236811	4
Caelo	Dithranol	12375302	3
Caelo	Dithranol	12375305	1
Caelo	Dithranol	120145041 . 2013	1
Caelo	Dithranol	12375402	1
Caelo	Dithranol	13120503	1
Caelo	Dithranol	13120504	1
Caelo	Dithranol	27111206	1
Caelo	Dithranol	APDT/3652011D	1
Caelo	Dithranol	11064501	1
Caelo	Dithranol	12014504	2
Caelo	Dostenkraut	11340705	2
Caelo	Dostenkraut	11340703	2
Caelo	Dostenkraut	12360901	2
Caelo	Eberraute, geschn.	2091305	1
Caelo	Eberwurzel	13130301	6
Caelo	Eberwurzel	13130303	1
Caelo	Eberwurzel	13130304	1
Caelo	Eberwurzel	12232803	1
Caelo	Eberwurzel	13130903	1
Caelo	Eberwurzel	12163702	2
Caelo	Eberwurzel	12144804	1
Caelo	Eberwurzel	14347401	1
Caelo	Eberwurzel	25111306	1
Caelo	Eberwurzel	23071203	1
Caelo	Eberwurzel	12163701	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	13386908	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	12343103-3466312121	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	12343102	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369007	4
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	14019202	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	15029906	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	10375703	2
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	204211647	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	24101201	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	22041303	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	2401311647	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369006	5
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	10375702	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	7011301	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	10375708	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265101	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265102	7
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265103	5
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369002	3
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369001	3
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265106	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265105	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265104	4
Caelo	Efeublätter, geschn.	8061205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	410E-0149	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	4011301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	1021306	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	10011401	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	15121205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	20111211	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Efeublätter, geschn.	25021305	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	27111301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	nachprüfung	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225605	4
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041304	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11101205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225603	3
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225602	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162504	13
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162505	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	1216504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	13166701	2
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	3091305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162503	3
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11265504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11265503	12
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11265502	4
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11061305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	14111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c111011	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	28061303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	2513A-01692	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	3051306	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	25091203	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	20111303	1
Caelo	Eibischblätter, geschn.	11101002	1
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328207	2
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328202	3
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101906	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101809	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	10261513	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351201	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	16081305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360303	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348605	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221104	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360304	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351209	10
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14111316	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360302	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26081302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	41109-4-P	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26061206	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	2413M-01303	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	22081204	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	123test	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351208	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10061504	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	17101208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eichenrinde, geschn.	19032013	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146109	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	3041301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	5091302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	7021302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146103	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360312	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351206	12
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1081401	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348606	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351202	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207-3384310110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	12
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351203	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351205	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221101	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348612	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348613	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348615	2
Caelo	Eisen(III)-sulfat-hydrat	10354412	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-hydrat	10354404	2
Caelo	Eisen(III)-sulfat-hydrat	1512210007	2
Caelo	Eisen(III)-sulfat-hydrat	12175906	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031102	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031103	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12178601	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187601	13
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031107	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031109	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031106	7
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031105	3
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188202	11
Caelo	Eisenkraut, geschn.	6111301	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13351401	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	15012405	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	19111205	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	2x12188202	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	3013E-01691	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	110031110	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	10034903	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031108	11
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031110	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188203	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383002	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383005	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151001	17
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151003	3
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031101	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	3311i-02142	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	6311B130305	2
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Nachprüfung	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Int.Ch:313091	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263406	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263404	2
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263403	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263413	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244607	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263411	3
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263405	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	2913A-02142	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	30011301	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263401	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117909	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	4512A-01490	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103401	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103404	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103405	10
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103406	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103407	6
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103408	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202901	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202902	14
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202905	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1320902	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	31081201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1110145	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101405	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101406	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101410	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101411	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101413	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	7111201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	111011411	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101408	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	11011209	2
Caelo	Erikakraut, geschn.	13367502	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	11102901	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	19111203	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	28061201	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	11011208	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	9291512	1
Caelo	Erikakraut, geschn.	11011207	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225505	2
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225504	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225502	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	9344908	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	122250204	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	12225202	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	12225203	3
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	12225206	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	9346811	2
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307708	2
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	9346807	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	9346812	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307703	2
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307705	2
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307706	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186004	9
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186002	12
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	121860006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	8
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	eztetdt	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	1286003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	13203008	2
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186005	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186006	4
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11340801	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186001	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	6011402	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11254001	3
Caelo	Flohsamen	13234309	1
Caelo	Flohsamen	12276510	1
Caelo	Flohsamen	12185509	4
Caelo	Flohsamen	12185508	3
Caelo	Flohsamen	12185504	8
Caelo	Flohsamen	12185503	3
Caelo	Flohsamen	13234310	3
Caelo	Flohsamen	7380a120911	1
Caelo	Flohsamen	15190306	1
Caelo	Flohsamen	15190304	3
Caelo	Flohsamen	15190303	4
Caelo	Flohsamen	13305910	4
Caelo	Flohsamen	13305907	5
Caelo	Flohsamen	13305904	2
Caelo	Flohsamen	12185502	1
Caelo	Flohsamen	9336709	1
Caelo	Flohsamen	10061503	1
Caelo	Flohsamen	10291204	1
Caelo	Flohsamen	10291205	1
Caelo	Flohsamen	12140301	4
Caelo	Flohsamen	11185811	4
Caelo	Flohsamen	11185803	1
Caelo	Flohsamen	10291207	7
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141102	5
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103	33
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141105	3
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141106	7
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141110	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141101	8
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153305	23
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153306	9
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153307	3
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	125306	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13091304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	131411002	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	5013I1616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	intch:318080	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103-3382319003	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103-3400310161	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103-3456311103	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141106-3545412081	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	3613M01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	29131-01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1406211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	14066003	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	14066008	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	15147002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	21081203	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	27011401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153303	8
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	2101211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182804	5
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182803	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182801	5
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1100912	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11002907	4
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	9346207	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	2081304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11002906	7
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153301	5
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153302	16
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	5041301	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1213309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1215305	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1215309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1182806	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	8121201	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	9011405	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11063605	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1118206	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182805	4
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182807	4
Caelo	Galgant	12125004	3
Caelo	Galgant	15128008	1
Caelo	Galgant	1215004	1
Caelo	Galgant	12330303	1
Caelo	Galgant	12330305	2
Caelo	Galgant	12330306	2
Caelo	Gänseblümchen	11068308	1
Caelo	Gänseblümchen	12133705	1
Caelo	Gänseblümchen	12133703	1
Caelo	Gänseblümchen	1210a120215	1
Caelo	Gänseblümchen	11103203	2
Caelo	Gänseblümchen	11103201	2
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	9362614	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328109	14
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	20081202	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016404	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016407	2
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016409	3
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016404	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328103	5
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328104	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11326102	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016405	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328105	5
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	9362606	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	5012E-01619	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	8111204	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	13410801	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328112	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328110	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343303	7
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343305	3
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343308	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	33131-01645	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343302	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017912	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	11307903	2
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	6061203	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	11307901	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	11175104	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017914	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017913	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017907	3
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15120202	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319201	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	3
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	25041313	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	11046305	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	14017706	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	11182903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	2
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265908	2
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	10213213	2
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265902	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	M-220413-2	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	12157208	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	12157207	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	12157202	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265903	1
Caelo	Gewürznelken	14057602	1
Caelo	Gewürznelken	13371309	1
Caelo	Gewürznelken	13371306	1
Caelo	Gewürznelken	12095806	2
Caelo	Gewürznelken	11233305	1
Caelo	Gewürznelken	12095802	1
Caelo	Gewürznelken	12095807	4
Caelo	Gewürznelken	12266505	1
Caelo	Gewürznelken	2010i-01450	1
Caelo	Gewürznelken	5398872	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	1513E-02841	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151709	2
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151707	2
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340906	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340901	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151703	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12121703	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Ginsengwurzel	12080218	1
Caelo	Glucosaminsulfat 2 KCL	1122	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13049001	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343109	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343105	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343104	9
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343103	13
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343102	5
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343101	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4091302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386901	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386903	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14018404	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	15061203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	17091203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	1810201204	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	20111209	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2513A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12336801	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11085605	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11207010	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280301	7
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280305	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280308	13
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	6081302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2656153	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4021405	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280307	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319007	27
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319006	6
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319004	13
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319003	23
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14112012	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319002	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280310	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280309	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	27121302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4113A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	314050-1-p	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	28051302	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	10143014	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352008	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	4011M-01778	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	14008203	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	8041401	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374611	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374608	3
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374609	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374610	4
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052318	2
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	3411A-01651	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374615	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374606	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052311	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052314	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052315	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374602	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280012	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280014	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280015	3
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280017	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280019	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280010	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280011	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280006	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	3
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	1512211542	1
Caelo	Hagebutten	2103311542	1
Caelo	Hagebutten	2402211542	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hagebutten	307211542	1
Caelo	Hagebutten	12064201	1
Caelo	Hagebutten	12064202	2
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	13048701	2
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	12064212	2
Caelo	Hagebutten	12064210	2
Caelo	Hagebutten	12064209	3
Caelo	Hagebutten	114Q-01542	1
Caelo	Hagebutten	12029008	1
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebutten	12064202	2
Caelo	Hagebutten	12064207	2
Caelo	Hagebutten	12064212	1
Caelo	Hagebutten	nachprüfung	2
Caelo	Hagebutten	19111204	1
Caelo	Hagebutten	16111201	1
Caelo	Hagebutten	13048704	1
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301407	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301405	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301404	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301403	3
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301401	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12064207	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A120904konv.	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	14050705	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	14050704	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	13317805	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	13317801	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357504	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357502	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12288301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12288302	3
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	10157312	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	15061210	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	1021305	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	5091301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357505	7
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	10101206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	9121301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	7031305	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269905	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12164804	2
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12164802	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269902	2
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12165805	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	10102915	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	14356103	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269904	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123701	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123703	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361303	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330001	11
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330003	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330005	3
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	1233001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330002	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	15101313	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	20111213	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	21011306	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	71035467	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	Int .Ch: 212150	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	1230004	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	4021406	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	6101201	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	11103105	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	11103107	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	11247302	2
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270516	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140201	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140204	5
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140205	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140206	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	1300907	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009901	3
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	9367603	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009905	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	10222601	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	5110J-01506	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	23111201	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	3091302	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009903	4
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009904	3
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009907	2
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	26061301	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	18101307	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	13130501	3
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	12183704	3
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273711	2
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273709	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273708	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273707	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10265603	1
Caelo	Hennablätterpulver	12267311	1
Caelo	Hennablätterpulver	12122310	3
Caelo	Hennablätterpulver	13262803	2
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376408	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376407	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376403	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376402	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12231503	2
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	11293004	3
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	5061203	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	2712E-01658	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	10244610	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Heublumen	13097301	1
Caelo	Heublumen	13097302	7
Caelo	Heublumen	13099205	1
Caelo	Heublumen	13142402	1
Caelo	Heublumen	14121301	1
Caelo	Heublumen	25101202	1
Caelo	Heublumen	3713E-01459	1
Caelo	Heublumen	3713F-01459	1
Caelo	Heublumen	12317110	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heublumen	12371707	1
Caelo	Heublumen	11099902	1
Caelo	Heublumen	11099909	2
Caelo	Heublumen	11099910	1
Caelo	Heublumen	11099915	1
Caelo	Heublumen	11099916	1
Caelo	Heublumen	12317101	9
Caelo	Heublumen	12317102	2
Caelo	Heublumen	12317104	9
Caelo	Heublumen	12317107	12
Caelo	Heublumen	12317108	2
Caelo	Heublumen	11099904	1
Caelo	Heublumen	11099914	3
Caelo	Heublumen	11099912	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	4
Caelo	Hibiscusblüten	11036501	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036512	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267501	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267503	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267507	2
Caelo	Hibiscusblüten	1431B131015	1
Caelo	Hibiscusblüten	7121301	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504-3428311150	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	3
Caelo	Hibiscusblüten	11036503	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036511	1
Caelo	Hibiscusblüten	12007303	1
Caelo	Hibiscusblüten	5212U-01460	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	3
Caelo	Hibiscusblüten	12007306	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12392709	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	IntCh: 311090	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	307211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	4071202	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013406	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013407	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	6859427	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	23051204	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2405211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12368706	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038002	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	314U1511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	613M-01511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013409	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362701	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362703	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362707	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362709	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362711	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1236705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	7011402	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136412	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038003	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101603	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1310603	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	30011408	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2909211511	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13127901	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	25091201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030704	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710	10
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362706	30
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362705	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362704	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362702	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103111	21
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103107	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030707	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030706	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	22081201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103108	8
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103102	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11121201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11071301	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013410	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9101204	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9081205	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9011404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	8031307	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1210315	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	21051302	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	20081311	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18101203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18041304	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	17121203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	14018803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13086704	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2271C120508	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12130107	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101605	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103105	16
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710-3432311160	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101602-347312141	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354503	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354209	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354206	3
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354205	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	13344203	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354203	9
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354203-3396310111	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354207	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	14061201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	15101202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354204	16
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	3121301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	10061301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11091202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	1132820111-14	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328203	3
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354202	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12254202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328209	4
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328206	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328205	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328204	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	4411E-01625	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036401	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328208	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328207	10
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328201	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036406	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036404	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354201	12
Caelo	Holunderbeeren	12267801	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221904	9
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221904-3360319071	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291304	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291212	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221905	9
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	1029310	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291309	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	213E-01471	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	31051301	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291308	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	25091207	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291310	6
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	14111317	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	13244602	3
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221907	3
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221910	4
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291312	3
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	13244601	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221902	10
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	9297412	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221903	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	9297417	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221906	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291301	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008306	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008313	2
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	3
Caelo	Hopfenzapfen	12221805	6
Caelo	Hopfenzapfen	14068007	1
Caelo	Hopfenzapfen	1451B120202	8
Caelo	Hopfenzapfen	12221804	1
Caelo	Hopfenzapfen	30121301	1
Caelo	Hopfenzapfen	4212M-023337	1
Caelo	Hopfenzapfen	4111304	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	7
Caelo	Hopfenzapfen	12008303	1
Caelo	Hopfenzapfen	12092001	5
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	7
Caelo	Hopfenzapfen	12008315	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008311	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	4
Caelo	Hopfenzapfen	12008309	5
Caelo	Hopfenzapfen	12008307	3
Caelo	Hopfenzapfen	12221807	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008312	1
Caelo	Hopfenzapfen	13187602	1
Caelo	Hopfenzapfen	15061211	1
Caelo	Hopfenzapfen	1451b120817	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hopfenzapfen	14068001	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123808	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123807	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804	3
Caelo	Hopfenzapfen	131223805	1
Caelo	Hopfenzapfen	12380103	1
Caelo	Hopfenzapfen	12380102	1
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	6
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	4
Caelo	Hopfenzapfen	13123803-3505411011	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	5
Caelo	Hopfenzapfen	12006305	1
Caelo	Hopfenzapfen	10240410	1
Caelo	Hopfenzapfen	4756769	1
Caelo	Hopfenzapfen	10036008	1
Caelo	Hopfenzapfen	10240308	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804-3563412081	1
Caelo	Hopfenzapfen	10240320	1
Caelo	Hopfenzapfen	6091303	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008302	3
Caelo	Hopfenzapfen	5021306	1
Caelo	Hopfenzapfen	120008312	1
Caelo	Hopfenzapfen	13220502	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123806	1
Caelo	Huflattichblätter, geschn.	23041302	1
Caelo	Huflattichblätter, geschn.	Int.Ch:Now16081	1
Caelo	Huflattichblätter, geschn.	25021304	1
Caelo	Indische Flohsamen	4114001	1
Caelo	Indische Flohsamen	11061405	1
Caelo	Indische Flohsamen	14031408	1
Caelo	Indische Flohsamen	15081503	1
Caelo	Indische Flohsamen	23011505	1
Caelo	Indische Flohsamen	3051302	1
Caelo	Indische Flohsamen	29061510	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252709	1
Caelo	Indische Flohsamen	1227506	2
Caelo	Indische Flohsamen	12276501	2
Caelo	Indische Flohsamen	12276511	1
Caelo	Indische Flohsamen	16121302	1
Caelo	Indische Flohsamen	18071301	1
Caelo	Indische Flohsamen	19061308	1
Caelo	Indische Flohsamen	26011401	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101302	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101303	1
Caelo	Indische Flohsamen	3912Q-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252706	1
Caelo	Indische Flohsamen	3051303	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121201	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121202	1
Caelo	Indische Flohsamen	413E-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	5091319	1
Caelo	Indische Flohsamen	11185811	2
Caelo	Indische Flohsamen	11185803	1
Caelo	Indische Flohsamen	10011303	1
Caelo	Indische Flohsamen	9011302	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13310604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	19121201	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13310602	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325715	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13100605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13100604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	12180604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325713	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält,...	12164911	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält,...	12164901	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	4912E-01774	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101502	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101601	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187107	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11053911	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	1218702	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187101	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187103	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12198102	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	1287102	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	2811e-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12382806	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304402	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304401	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350807	3
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350803	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187109	5
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187104	7
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304403	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187106	3
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187102	15
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187002	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101607	12
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101604	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11053916	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101606	2
Caelo	Jasminblüten	12143203	3
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	14212501	1
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	12272804	3
Caelo	Johanniskraut, geschn.	132203204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203205	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203204	7
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13091303	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092209	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	15068105	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	16041301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	30011401	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5021301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5061208	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092202	8
Caelo	Johanniskraut, geschn.	9297304	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092203	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092201	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185607	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	3213A-01655	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185605	6
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	19011303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126910	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126907	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126905	2
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126901	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	1216907	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1011M-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141912	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141920	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141924	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141930	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12230703	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239702	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	24051301	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	20080410-3	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390303	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13141926	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239705	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239703	7
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141910	12
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052629	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052610	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	8101202	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	6011405	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141919	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239701	5
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105801	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141905	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105822	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105818	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105812	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105808	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105804	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	33131-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	700544	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	IntCh:217002	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382603	5
Caelo	Kaliumhydroxid	12382611	2
Caelo	Kaliumhydroxid	13275201	1
Caelo	Kaliumhydroxid	17091202	1
Caelo	Kaliumhydroxid	27111310	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057903	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382601	2
Caelo	Kaliumhydroxid	13275207	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057908	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057906	1
Caelo	Kaliumhydroxid	11165705	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057905	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057912	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295902	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	13101306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	18011301	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12275602	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	7061302	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12056703	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12056704	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12066501	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	2211a-02173	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	15061202	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12056701	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12239008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	2913M-02173	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	24081203	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschäl...	284875	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschäl...	13127801	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschäl...	12066501	1
Caelo	Kamillenblüten	13111201	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901	1
Caelo	Kamillenblüten	13210905	3
Caelo	Kamillenblüten	12361707	5
Caelo	Kamillenblüten	12294809	1
Caelo	Kamillenblüten	12299701	1
Caelo	Kamillenblüten	12361701	4
Caelo	Kamillenblüten	12361703	3
Caelo	Kamillenblüten	12361704	1
Caelo	Kamillenblüten	12361706	2
Caelo	Kamillenblüten	12294804	2
Caelo	Kamillenblüten	13031306	1
Caelo	Kamillenblüten	13011406	1
Caelo	Kamillenblüten	121111903	1
Caelo	Kamillenblüten	12111904	2
Caelo	Kamillenblüten	12244802	4
Caelo	Kamillenblüten	12244803	3
Caelo	Kamillenblüten	12294802	11
Caelo	Kamillenblüten	13210906	1
Caelo	Kamillenblüten	22081202	1
Caelo	Kamillenblüten	22111201	1
Caelo	Kamillenblüten	22111202	1
Caelo	Kamillenblüten	26081303	1
Caelo	Kamillenblüten	27091203	1
Caelo	Kamillenblüten	31051314	1
Caelo	Kamillenblüten	AKD5	1
Caelo	Kamillenblüten	IntCh: 313011	1
Caelo	Kamillenblüten	22011303	1
Caelo	Kamillenblüten	14276804	2
Caelo	Kamillenblüten	15090003	2
Caelo	Kamillenblüten	15258504	1
Caelo	Kamillenblüten	15258505	1
Caelo	Kamillenblüten	16111202	1
Caelo	Kamillenblüten	10081201	1
Caelo	Kamillenblüten	17101204	1
Caelo	Kamillenblüten	19041306	1
Caelo	Kamillenblüten	19111207	1
Caelo	Kamillenblüten	11214810	1
Caelo	Kamillenblüten	12244602	1
Caelo	Kamillenblüten	12294802	1
Caelo	Kamillenblüten	12294804	1
Caelo	Kamillenblüten	12299703	1
Caelo	Kamillenblüten	12337601	1
Caelo	Kamillenblüten	12337607	2
Caelo	Kamillenblüten	12059606	2
Caelo	Kamillenblüten	11214802	3
Caelo	Kamillenblüten	13288410	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3546411013	1
Caelo	Kamillenblüten	12244804	2
Caelo	Kamillenblüten	12244803	1
Caelo	Kamillenblüten	11169607	1
Caelo	Kamillenblüten	11218501	1
Caelo	Kamillenblüten	12337608	2
Caelo	Kamillenblüten	11101203	1
Caelo	Kamillenblüten	5081201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenblüten	11214805	1
Caelo	Kamillenblüten	13288405	2
Caelo	Kamillenblüten	13288403	1
Caelo	Kamillenblüten	13210905	1
Caelo	Kamillenblüten	13061201	1
Caelo	Kamillenblüten	12361706	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065905	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183013	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183007	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183009	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15125403	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183005	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183001	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338206	3
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11061406	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	505125	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338201	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338203	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25071402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25111303	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283001	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11041402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232102	3
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	1313M-01089	1
Caelo	Klatschmohnblüten, geschn.	12330205	1
Caelo	Kleines Habichtskraut, geschn.	3611b111005	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295802	4
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295803	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295808	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295807	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	1100801	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	107063	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295805	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	10073213	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122802	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192903	5
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192901	3
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12170903	3
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11366403	2
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11233401	6
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020713	5
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020708	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11333402	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192907	3
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12317104	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	13229701	2
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12170906	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	18031301	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	13229702	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	16081201	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192902	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	10156901	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020902	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	613M-01475	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192904	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192905	6
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12170901	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11233402	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020711	1
Caelo	Koriander	12080906	2
Caelo	Koriander	14031316	1
Caelo	Koriander	9285707	1
Caelo	Koriander	13010304	2
Caelo	Koriander	13010306	2
Caelo	Koriander	4091305	1
Caelo	Koriander	27061305	1
Caelo	Koriander	12080905	1
Caelo	Koriander	12080901	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059206	3
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	10291105	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	613Q-01456	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	510e-01456	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12232501	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060205	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060203	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059211	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059209	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060202	2
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	11037409+110374	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	13105001	12
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	13105003	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	1512Q-01505	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12376706	2
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133909	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133901	3
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133906	2
Caelo	Kubeben	11081903	1
Caelo	Kümmel	1222608	1
Caelo	Kümmel	12226608	3
Caelo	Kümmel	12226612	8
Caelo	Kümmel	13397104	1
Caelo	Kümmel	13397103	1
Caelo	Kümmel	13397102	1
Caelo	Kümmel	13367102	1
Caelo	Kümmel	13306008	1
Caelo	Kümmel	13306006	4
Caelo	Kümmel	13306005	2
Caelo	Kümmel	13306003	1
Caelo	Kümmel	13306002	4
Caelo	Kümmel	13091401	1
Caelo	Kümmel	13397105	5
Caelo	Kümmel	11003217	7
Caelo	Kümmel	12226501	7
Caelo	Kümmel	15097108	1
Caelo	Kümmel	413M	1
Caelo	Kümmel	27121202	1
Caelo	Kümmel	2103311537	1
Caelo	Kümmel	15097110	1
Caelo	Kümmel	15097107	1
Caelo	Kümmel	15097103	1
Caelo	Kümmel	15097101	4
Caelo	Kümmel	13041903	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kümmel	12226503	4
Caelo	Kümmel	11378309	1
Caelo	Kümmel	11003201	1
Caelo	Kümmel	10111213	1
Caelo	Kümmel	9267815	1
Caelo	Kümmel	811E-01537	1
Caelo	Kümmel	6111206	1
Caelo	Kümmel	610E-01537	1
Caelo	Kümmel	4061303	1
Caelo	Kümmel	11003207	1
Caelo	Kümmel	12226504	1
Caelo	Kümmel	12343403	1
Caelo	Kümmel	12345	1
Caelo	Kümmel	13041901	1
Caelo	Kümmel	1226608	1
Caelo	Kümmel	12228601	1
Caelo	Kümmel	12226614	4
Caelo	Kümmel	12226603	9
Caelo	Kümmel	12226604	5
Caelo	Kümmel	12226605	2
Caelo	Kümmel	12226611	2
Caelo	Kümmel	12226606	1
Caelo	Kümmel, zerstoßen	14160401	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	12157107	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	12135001	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	10L15-N06	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	3411M-01317	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249011	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249001	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	140736306	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14073603	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	122490911	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	19061301	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298305	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	2x11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239303	2
Caelo	Lapachorinde, geschn.	11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298308	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	8
Caelo	Lavendelblüten	15061209	1
Caelo	Lavendelblüten	15061201	1
Caelo	Lavendelblüten	13387204	1
Caelo	Lavendelblüten	13336008	1
Caelo	Lavendelblüten	19071303	1
Caelo	Lavendelblüten	27091202	1
Caelo	Lavendelblüten	11327903	11
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3389311070	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3415310152	1
Caelo	Lavendelblüten	13185003	10
Caelo	Lavendelblüten	1318501	1
Caelo	Lavendelblüten	11327905	2
Caelo	Lavendelblüten	11305403	1
Caelo	Lavendelblüten	11054107	1
Caelo	Lavendelblüten	11054106	4
Caelo	Lavendelblüten	11054104	2
Caelo	Lavendelblüten	6091304	1
Caelo	Lavendelblüten	313A-01462	1
Caelo	Lavendelblüten	12088003	13
Caelo	Lavendelblüten	12031302	1
Caelo	Lavendelblüten	13185006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lavendelblüten	13185002	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001	16
Caelo	Lavendelblüten	13159601	1
Caelo	Lavendelblüten	12088001	1
Caelo	Lavendelblüten	12088002	4
Caelo	Lavendelblüten	12088005	4
Caelo	Lavendelblüten	12088006	4
Caelo	Leinsamen	18111302	1
Caelo	Leinsamen	15321902	1
Caelo	Leinsamen	15061201	1
Caelo	Leinsamen	15053702	1
Caelo	Leinsamen	13412804	1
Caelo	Leinsamen	13296705	3
Caelo	Leinsamen	28051303	1
Caelo	Leinsamen	14262906	2
Caelo	Leinsamen	15006602	1
Caelo	Leinsamen	7370A131104	2
Caelo	Leinsamen	4713U02240	1
Caelo	Leinsamen	3213A-02240	1
Caelo	Leinsamen	28051403	1
Caelo	Leinsamen	1326703	2
Caelo	Leinsamen	12186901	2
Caelo	Leinsamen	11199006	2
Caelo	Leinsamen	11365508	1
Caelo	Leinsamen	12321601	2
Caelo	Leinsamen	13296702	2
Caelo	Leinsamen	12092102	2
Caelo	Leinsamen	12092103	3
Caelo	Leinsamen	12092104	1
Caelo	Leinsamen	11177305	1
Caelo	Leinsamen	11365504	2
Caelo	Leinsamen	11199003	1
Caelo	Leinsamen	1232006	1
Caelo	Leinsamen	12321607	1
Caelo	Leinsamen	12382002	2
Caelo	Leinsamen	12321606	1
Caelo	Leinsamen	12321604	2
Caelo	Leinsamen	12382004	3
Caelo	Leinsamen	12382006	2
Caelo	Leinsamen	12321602	4
Caelo	Leinsamen	13262704	2
Caelo	Leinsamen	13262703	3
Caelo	Leinsamen	13262702	1
Caelo	Leinsamen	13121207	1
Caelo	Leinsamen	11365507	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169008	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	11181609	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	107063	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	10249313	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	11181611	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	1181608	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169002	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	13385005	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	4312M-02150	1
Caelo	Lindenblätter, geschn.	1611A121120	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	Int.Ch:210140	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403-348012102	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101701	4
Caelo	Lindenblüten, geschn.	1913E-01474	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702-3355319071	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	25091206	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	28031302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	3212M-01474	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	1210702	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086307	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086306	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	9206604	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	268709	4
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170701	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101702	8
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101708	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403	3
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15111301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15068302	1
Caelo	Lorbeerblätter	12299106	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	10121610	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030314	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030313	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030311	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030309	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	7131-02165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	8111205	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	10121602	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11371903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13108802	11
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13108803	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13199202	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	17121305	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	20111202	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	2112122165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B100902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	Ch.-B.:13019802	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	Int.Ch:318090	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13108801	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	1103011	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13019802-3395310101	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	12236001	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	12236002	8
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	12236003	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	12236005	6
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13019801	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13019802	17
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13019805	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	7031305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	13091305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	1137907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	11371907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	11371904	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	11371902	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	1127102	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	11217109	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	107063	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	9011403	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003308	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	10024710	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12367916	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363104	4
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	8120	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363110	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363109	4
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363108	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363107	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363106	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363105	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363103	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003306	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A-120606	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003309	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003312	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	1225101	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363102	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329704	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329705	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14166502	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14376603	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329702	9
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003307	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134203	12
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134202	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	4331b111205	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021707	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134205	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029302	23
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13355801	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134201	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029306	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029304	6
Caelo	Lungenkraut, geschn.	713M-01675	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021709	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1225702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349306	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10051301	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	82230309	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704-3372319032	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326213	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188703	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188702	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188805	11
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	4912E-01685	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	19071203	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188807	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188806	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188803	10
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188801	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188704	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381601	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194713-3490312103	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	5210I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1.02.14	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354608	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354606	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1512I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	4013E-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	16094004	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1021401	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354609	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354604	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141817	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141814	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141811	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141808	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354610	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354605	5
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354618	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354615	6
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354613	6
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354612	6
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194701	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194702	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194707	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194713	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194721	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345606	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1108024-01	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	9L15-N01	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345609	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141806	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141803	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345624	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345623	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345615	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C004	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194706	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336942	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12c27-n06	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13183709	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11231006	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	3612E-01835	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	90744129	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11231005	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	113695625	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	10104201	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13183702	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336926	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369529	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12119906/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138515	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369509	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138522	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11231025	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1213E-01835	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1218521	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336915	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336916	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369526	8
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12119901/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138521	6
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336914	7
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369525	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	10371111	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11194001	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138516	6
Caelo	Maisgriffel, geschn.	3712Q-02333	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	6
Caelo	Maisgriffel, geschn.	280363	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13381501	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277205	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325904	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325902	3
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280404	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280405	10
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325907	4
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325905	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212707	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113303	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212710	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168912	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	6051302	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168907	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168908	9
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212713	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212704	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168906	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168901	4
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168909	5
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168910	10
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113304	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	27011402	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168903	9
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168902	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168904	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168905	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212708	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212711	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	28061203	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	1412M-01501	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	20111302	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290510	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	14073902	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310006	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310004	5
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290502	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310001	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174217	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310008	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310009	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174213	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290517	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	3912A-01501	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290515	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351301	3
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187401	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301-3409310112	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351307	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301	7
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501-3414310132	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187505	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351309	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040106	7
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040105	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	18111303	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357902	3
Caelo	Malvenblüten, geschn.	27021301	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	3912E-01464	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187402	12
Caelo	Malvenblüten, geschn.	Nachprüfung	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13040402	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040101	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501	5
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187405	3
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187404	5
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357904	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	8121202	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357903	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	23051205	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	20061201	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267302	1
Caelo	Mangansulfat-Monohydrat	123825	1
Caelo	Mangansulfat-Monohydrat	91547399	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308802	2
Caelo	Manna, gepulvert	14001402	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101306	1
Caelo	Manna, gepulvert	11003611	1
Caelo	Manna, gepulvert	11071311	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101312	1
Caelo	Manna, geschn.	11308911	4
Caelo	Manna, geschn.	14001310	1
Caelo	Manna, geschn.	1308913	1
Caelo	Manna, geschn.	25111301	1
Caelo	Manna, geschn.	2713M-01843	1
Caelo	Manna, geschn.	11041401	1
Caelo	Manna, geschn.	11308901	2
Caelo	Manna, geschn.	11061404	1
Caelo	Manna, geschn.	11308907	6
Caelo	Manna, geschn.	13127003	6
Caelo	Manna, geschn.	11308909	2
Caelo	Manna, geschn.	28101404	1
Caelo	Manna, geschn.	25071403	1
Caelo	Manna, geschn.	14001303	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270610	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270612	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189109	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	15409204	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189108	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	912a-02233	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189106	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189104	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189105	9
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270613	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126705	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189113	7
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189112	14
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189111	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126704	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270614	5
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270615	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	27111203	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	18111301	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701,	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mariendistel Früchte	12189115	2
Caelo	Mariendistel Früchte	12189116	1
Caelo	Mariendistel Früchte	12198107	1
Caelo	Mariendistel Früchte	1289112	2
Caelo	Mariendistel Früchte	13326202	3
Caelo	Mariendistel Früchte	13342003	1
Caelo	Mariendistel Früchte	12189107	3
Caelo	Mariendistel Früchte	Ch. B. : 11126702	1
Caelo	Mariendistel Früchte	46111-02233	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365604	5
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365605	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130701	3
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130702	4
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	intch: 318080	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	30101306	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365603	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315909	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365602	2
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365601	8
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130703	2
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130704	3
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315907	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315906	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315911	3
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	1035911	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315910	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130701-3492411030	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	18041303	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133804	5
Caelo	Mateblätter, geschn.	2141A111213	15
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118001	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091710	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091703	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133807	5
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133803	2
Caelo	Mateblätter, geschn.	13061202	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133801	2
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	12101807	2
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	12101808	1
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	1210801	1
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	13341201	1
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	12101804	1
Caelo	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	12101806	2
Caelo	Melissenblätter, geschn.	24011407	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	2161A130806	3
Caelo	Melissenblätter, geschn.	2161a121009	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	25021301	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032314	7
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032310	2
Caelo	Melissenblätter, geschn.	25061303	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	2161a120718	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	zu erfassen	3
Caelo	Melissenblätter, geschn.	CH. 111111	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	19041303	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	14111319	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	10310914	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	10310912	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032315	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032316	2
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032319	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13030801	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13030803	2
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13030804	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	10310918	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032308	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032309	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032311	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032303	3
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032302	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	1009	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	10310921	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	10310919	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13030805	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214705	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214707	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032307	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344812	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344810	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171906	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171918	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171907	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171914	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171902	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15215501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244706	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244709	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292860	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	10076407	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	11227507	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344819	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344807	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344814	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344816	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	17011406	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1327H051	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266518	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266515	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266505	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266504	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224605	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224607	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	11184705	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12094512	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339008	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339002	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	2061508	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266714	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294002	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294004	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294005	10
Caelo	Mistelkraut, geschn.	12011301	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	1266711	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266710	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10081205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mistelkraut, geschn.	6061306	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273407	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273412	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273420	9
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11021303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266702	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266703	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14034209	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29081302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29101302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	3813E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	4313E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712-3450311162	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266709	6
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266704	15
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29061201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292506	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292514	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	18031303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	20121303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	23111204	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	24011401	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	26071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	27121305	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	28101304	1
Caelo	Molekulardestilliertes Glyce...	11160012	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016907	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016903	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016908	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193404	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193406	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	14194408	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016904	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026318	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026309	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	1513546	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016909	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016905	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	nachprüfung	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	3413A-03015	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193410	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193403	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274013	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274001	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274002	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	6
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274009	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274010	10
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274012	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15065105	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14055084	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439405	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104403	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13081310	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125206	1
Caelo	Muskatnüsse	12376802	2
Caelo	Muskatnüsse	12376805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	12102306	1
Caelo	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	12102305	2
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380204	1
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380203	6
Caelo	Myrrhe	11276811	2
Caelo	Myrrhe	12244404	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12244406	1
Caelo	Myrrhe	25071404	1
Caelo	Myrrhe	13108701	3
Caelo	Myrrhe	30121413	1
Caelo	Myrrhe	28101401	1
Caelo	Myrrhe	12244411	1
Caelo	Myrrhe	10057916	1
Caelo	Myrrhe	11276806	3
Caelo	Myrrhe	Nachprüfung	1
Caelo	Myrrhe	12269907	1
Caelo	Myrrhe	12269904	3
Caelo	Myrrhe	12269901	2
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	11277105	1
Caelo	Myrrhe	11276810	1
Caelo	Myrrhe	12269913	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036910	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036909	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036907	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036902	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	12239810	3
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	12239806	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	11254708	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	80136179	1
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	13D08-N25	1
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	15122808	1
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	12198517	2
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	12198510	2
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	12198506	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13060120	7
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11304813	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1307017-01	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12324725	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1203030-1	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11304802	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13060117	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13060103	9
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	8101203	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	6011404	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13234004	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	130701701	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13186706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13186721	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13390505	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13234205	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13234202	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13234007	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13234005	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13186704	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12109204	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12109205	6
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	3313I-01892	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	21081204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12132203	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12132204	10
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	15328602	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1307017-02	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12132219	10
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12356403	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12356407	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12324708	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12324702	6
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12109202	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13186705	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12356401	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11304809	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12132213	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12324703	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13060104	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1234702	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12356303	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13186711	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12132503	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1219204	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätzchen	11070821	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätzchen	12368105	2
Caelo	Natriumhydroxid Plätzchen	15312102	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12256602	3
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12256606	5
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	83002059	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	AKD7	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12345025	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12345004	7
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	11169301	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12345016	6
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12345007	6
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	1169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12345001	7
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	11169321	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	9302617	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	11169315	3
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	11169309	3
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	28131-01914	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	11169303	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	71199028	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	9302613	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	11109513	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109104	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109003	3
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109002	4
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109101	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109102	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109106	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109108	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109109	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	13028001	4
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	13028003	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-...	10135304	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11294501	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11294504	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11294605	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157001	4
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157006	11
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157013	4
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12256902	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	18101202	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12257901	11
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157012	22
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12257902	8
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	2013A-01920	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157005	19
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157011	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11012210	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	205026	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pentahydrat	26041302	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pentahydrat	80426288	1
Caelo	Nystatin	12158022	1
Caelo	Nystatin	15335310	1
Caelo	Nystatin	12158021	6
Caelo	Nystatin	12158020	1
Caelo	Nystatin	12017003	1
Caelo	Nystatin	12017004	5
Caelo	Nystatin	12017009	1
Caelo	Nystatin	12158004	1
Caelo	Nystatin	11069706	2
Caelo	Nystatin	3101201	1
Caelo	Nystatin	13101201	1
Caelo	Nystatin	2091304	1
Caelo	Nystatin	1/0913	2
Caelo	Nystatin	13101202	1
Caelo	Nystatin	11069716	1
Caelo	Nystatin	11069731	1
Caelo	Nystatin	13173401	16
Caelo	Nystatin	12017010	2
Caelo	Nystatin	120700902	1
Caelo	Nystatin	12158009	1
Caelo	Nystatin	12017015	2
Caelo	Nystatin	12158006	6
Caelo	Nystatin	12138021	2
Caelo	Nystatin	12158019	2
Caelo	Nystatin	12017011	2
Caelo	Nystatin	12158004	4
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	1137407	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325502	2
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	3481-A-110324	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374005	2
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325505	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	21081205	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	12382903	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	12382901	3
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325504	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374004	7
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325501	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374006	8
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	9300107	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	9300110	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325503	5
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	12382905	4
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374002	4
Caelo	Ölbaublätter	12159803	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	11212905	2
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	23051203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	28101305	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	1121905	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	12225702	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	31081207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	12225704	5
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	31121203	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	14121-01507	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258803	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	20111207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258802	2
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258804	3
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	21061304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	11212901	2
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	11212904	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258801	2
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	2221A110825	3
Caelo	Pappelknospen	12027506	1
Caelo	Pappelknospen	12027504	1
Caelo	Pappelknospen	nachprüfung	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049116	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031702	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031703	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031704	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031705	5
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031707	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049115	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031714	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049108	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049111	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049113	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049114	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031717	5
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031710	9
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031712	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031713	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	2913A-01669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031715	8
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031716	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12101301	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141205	4
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141202	6
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141203	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	15085105	1
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	12376601	2
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	12376603	1
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	12376602	3
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	6441A120606	1
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	13029403	1
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	11038704	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11327802	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214707	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11327803	7
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	ChB:311092	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11327808	5
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A1209-13	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	4912E-01503	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	14221701	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B140205	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	Int.Ch.:313011	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266908-343431160	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266904	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266908	4
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	912E-01505	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266912	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	20111215	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	276514	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11294401	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11294405	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	8101301	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	6011403	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	1132803	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030807	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12032311	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030805	5
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030804	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266903	6
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	313A-01503	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	20061202	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13105001	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12054149	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030808	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030808-3401310161	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	268320	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214705	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12032319	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266913	6
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214706	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030806	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11347609	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	Nachprüfung	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	5091307	1
Caelo	Phenobarbital	12D30-N02	1
Caelo	Phenol	11163809	1
Caelo	Phenol	12223005	1
Caelo	Phenol	12223022	1
Caelo	Phenol	11163801	1
Caelo	Phenol	12223001	1
Caelo	Phenol	7061305	1
Caelo	Phenol	13296902	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	11085807	6
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	11085803	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	12287805	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	11085811	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	12287810	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266609	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266708	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	13352701	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266611	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266601	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266705	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266707	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266608	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	13067903	3
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266614	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266703	3
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	2712E-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	6051301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	13352701-3518411022	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266608	5
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ...	13049001	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ...	12067402	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ...	12239203	2
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	11334302	1
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	12105201	1
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	12105203	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	13087005	3
Caelo	Primelwurzel, geschn.	13087005-3534411072	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	24011301	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	5010E-02159	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	Int.Ch:318090	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	10382010	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	13087004	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	10382012	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	10382013	2
Caelo	Primelwurzel, geschn.	4021410	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	212Q-02159	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	12064502	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	12064503	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	12064506	4
Caelo	Primelwurzel, geschn.	13067001	1
Caelo	Primelwurzel, geschn.	13087002	7
Caelo	Primelwurzel, geschn.	10382009	2
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%...	11124101	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186705	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186817	3
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	3712I-02180	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10049606	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10049614	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186701	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10349705	2
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10049618	2
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10349704	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805	4
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805i.0.	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086801	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086805	3
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374803	2
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148806	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148804	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148803	2
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148801	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	11371803	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	9071201	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043809	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043822	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043819	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043817	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043816	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193106	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193104	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043826	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043825	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043816	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193109	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	23061402	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211906	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211904	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211910	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235201	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235203	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235205	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	25111305	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	14155404	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	1811a-02187	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	15101301	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211903	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057811	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11265902	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	10071302	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057804	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057809	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057810	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	4612A-02187	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057815	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057818	3
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211901	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211902	4
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	13235501	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221710	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221508	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221705	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221708	3
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221709	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221511	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221510-3435311151	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	15291501	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221510-3356319071	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	122221707	1
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221706	2
Caelo	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12221513	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	27101201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221708	8
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	21091301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	5021305	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11221407	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221506	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	10117004	3
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221507	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221710	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	18121301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	9121303	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	15040301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	19111206	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221707	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221709	6
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221706	13
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11221409	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235506	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12071201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	AKD1	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	31121202	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221701	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221704	14
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	3061301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	10291904	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221502	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235502	10
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	1187612	3
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221503	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235501	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187616	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187612	13
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	295556	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	8041302	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	22061203	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	10117006	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187611	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	1325502	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187610	5
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221601	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187607	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	122221704	1
Caelo	Rosenblüten	12380004	1
Caelo	Rosenblüten	12380008	2
Caelo	Rosenblüten	13126304	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304906	3
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	10306514	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11011301	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304901	3
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380004	2
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380007-3357319071	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304910	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	13194403	3
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	13194402	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304908	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304904	5
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304912	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380008	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	1319002	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380001	5
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14082901	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193408	5
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	10139811	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193403	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128801	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193402	3
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193406	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	15125001	3
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128802	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	IntCh:313060	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	1415901	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193407	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	28051404	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128805	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14082902	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	5041302	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	15125008	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128806	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193404	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11192408	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193405	3
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	1812A-01510	1
Caelo	Roskastanienblätter, geschn.	11063503	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Roskastanienblätter, geschn.	11063504	2
Caelo	Roskastanienblätter, geschn.	13126501	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	10244408	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	10244407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	10244407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	11293101	4
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	12170602	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	15029505	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	12170605	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	12170603	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319305	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319301	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147812	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147804	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319304	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	8121203	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147807	5
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147810	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319302	2
Caelo	Safran in Fäden	21011403	1
Caelo	Safran in Fäden	12108311	2
Caelo	Safran in Fäden	10184822	1
Caelo	Safran in Fäden	15101305	1
Caelo	Safran in Fäden	12108308	2
Caelo	Safran in Fäden	11071310	1
Caelo	Safran in Fäden	10184811	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	17061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370015	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003	6
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370013	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370001	13
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370006	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1513E-01513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	103311513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	19071205	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	14111315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31051315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15041304	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347512	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	312010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370004	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31081202	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3541411092	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056123	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13011405	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056125	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12380009	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	111012004	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3477312161	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347509	7
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1104211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003-3359319071	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056104	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370009	7
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	2301A140205	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266626	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	26081301	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	25061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	24091204	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	23101203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	2301C130326	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22081203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	123770010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	20121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22061201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266605	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056108	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347508	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347510	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370011	10
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12021302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	8011420	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347513	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1209211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	9121302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	410211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22111203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12112101	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266603	1
Caelo	Sarsaparille, geschn.	13079201	1
Caelo	Sauerampferkraut, geschn.	130546	1
Caelo	Sauerampferkraut, geschn.	11165302	1
Caelo	Sauerampferkraut, geschn.	13289502	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217111	1
Caelo	Sauerdornbeeren	11058320	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217103	3
Caelo	Sauerdornbeeren	12217106	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217113	2
Caelo	Sauerdornbeeren	1221707	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217107	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042307	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	10367019	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	10367014	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375505	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11021901	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076307	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076306	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12268801	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	613M-01642	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	8101201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	6081304	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12231401	4
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	3091201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375507	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375520	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11021902	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	311042	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159706	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076302	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159704	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159702	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288802	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13200201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13091301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288804	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	zu erfassen	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288808	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344303	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	2658181	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	15015404	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	15015402	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076303	9
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344315	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344304	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344306	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344313	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344309	2
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12267703	3
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12363002	6
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	13350507	1
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12363005	5
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12338306	1
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12363007	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11218404	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	9121304	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	9101311	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	130929105	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338305	11
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	8011421	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381804	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280503	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381805	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379601	11
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338311	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338306	5
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	5021302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338304	15
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11306304	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11306303	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	130291103	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12336306	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	1309106	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	10081301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	10101205	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280511	4
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338303	7
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280512	7
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280517	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379602	17
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029105	3
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	14018508	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	14018516	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	1408510	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	15006708	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029106	8
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	29071301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	27011404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	2311E-01665	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	16041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	15006720	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	15006713	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029104	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381806	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029108	7
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338306-3358319071	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029107	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029107-3418310182	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029107-3436311151	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	31121207	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	3313Q-01665	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	zu erfassen	3
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379606	9
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379603	5
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381810	1
Caelo	Schlehdornblüten	11206906	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178105	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178104	3
Caelo	Schlehdornblüten	12178102	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178103	2
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086608	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206805	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206804	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	9021301	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	5021303	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206603	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10207104	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13276904	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374402	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086605	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206803	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206807	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374404	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	113744044	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374401	9
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206810	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206808	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	3
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11268005	1
Caelo	Schöllkraut, geschn.	311092	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter...	12168801	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter...	12115902	2
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter...	9373913	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter...	12168804	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter...	12168810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189307	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	13038904	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	14057702	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350205	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009706	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350207	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	1200970601-13	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350202	14
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208604	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208602	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208601	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097704	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358302	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358304	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162802	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009702	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	23061401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214708	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293702	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14245601	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350208	9
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097705	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097706	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214713	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	25011401	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162810	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293701	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293710	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350202-3369319012	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097702	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350209	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350210	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350211	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097701	13
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192305	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221110	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192306	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192309	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192307	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193911	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192304	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121915	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358902	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233507	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359903	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326406	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326405	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358906	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358904	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233502	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358901	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358903	2
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	11052805	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	12146913	2
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	3081205	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	11052809	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	12146911	2
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	12146902	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	M468105	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	10F09-N13	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	11052817	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	4513M-01186	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	12146909	4
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	12146903	7
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	11052812	2
Caelo	Schweres basisches Bismutnit...	10013213	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	7011404	1
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	2091303	1
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	12135401	1
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	13123502	1
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	13123504	2
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	13123505	1
Caelo	Schweres, basisches Magnesium...	12135404	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319108	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270009	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270012	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319105	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319107	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	7254a110823	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375704	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375701	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375706	2
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375705	2
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375705	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375702	1
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	11193307	1
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	14088703	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11041009	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12276111	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	103311514	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273115	9
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277301	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277304	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5091306	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273120	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277316	5
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273107	7
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18071201	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115501	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273118	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273119	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273101	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705-3489312103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136704	14
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273116	14
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273114	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273111	8
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136703	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1273103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	131316701	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	514R1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	711211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	806211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273105	7
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277307	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	15101303	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1803311514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	21011401	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2231B13014	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2413Q01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2909211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	313082	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306324	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115503	7
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136709	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136724	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316703	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306310	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306311	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3212E-01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273113	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	10126502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273104	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	9071302	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277312	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3813E1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	4113Q1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5013U01514	1
Caelo	Sonnenblumenblüten, geschn.	313A-03521	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13193302	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13071002	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A100615G	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113004-3488312172	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362901	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113001	7
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362902	4
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362903	29
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225804	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362906	5
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113004	13
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113005	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113006	5
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113007	9
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113008	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225803	3
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	4021411	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	6111209	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	8061208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315705	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315711	3
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315715	9
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	1213E-03556	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225801	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113010	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	20111208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	20111304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	23121304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	25021303	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	31051316	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315714	3
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225802	6
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	19121202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	1313007	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13410603	4
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	14199202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15096301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15101204	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10328702	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	17071201	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15111302	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289205	3
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289202	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307607	2
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	107063	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	10335410	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	10335403	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	612M-01664	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	19071201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	22111303	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	8061204	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12231703	3
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307606	8
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25101205	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25091301	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	24081202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289206	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289203	4
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289003	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307602	2
Caelo	Sternanis	12226211	1
Caelo	Sternanis	11314104	1
Caelo	Sternanis	11314103	1
Caelo	Sternanis	10376405	1
Caelo	Sternanis	10169101	1
Caelo	Sternanis	5111206	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291009	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291008	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291007	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	5021304	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	7101303	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189203	3
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204	8
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	14061311	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	11216103	2
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	15021301	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204-3458312120	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204-3463312101	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	13091205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189203	5
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12382806	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	17101205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	1289203	1
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	13040402	2
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	13040401	3
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	9267604	1
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	10244507	1
Caelo	Sulfamerazin	10218401	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104503	2
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227101	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351903	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1135904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351905	5
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	4
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	24131-02151	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351910	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227112	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351906	2
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13194101	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	277004	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	6381A-121126	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104504	5
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	12267104	3
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	281844	2
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	10110912	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	zu erfassen	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	12267103	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	13037904	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	13037902	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326703	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381814	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326707	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326701	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381818	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381817	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381808	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381812	2
Caelo	Talkum	1205046-01	3
Caelo	Talkum	12111301	1
Caelo	Talkum	12267401	3
Caelo	Talkum	12267423	3
Caelo	Talkum	13146302	7
Caelo	Talkum	13146307	3
Caelo	Talkum	13146308	4
Caelo	Talkum	13146312	4
Caelo	Talkum	13146316	3
Caelo	Talkum	15061301	1
Caelo	Talkum	28121201	1
Caelo	Talkum	11318335	4
Caelo	Talkum	12267412	6
Caelo	Talkum	12267424	5
Caelo	Talkum	2011406	1
Caelo	Talkum	9218303	1
Caelo	Talkum	11164313	1
Caelo	Talkum	11318301	1
Caelo	Talkum	11318323	1
Caelo	Talkum	11318324	3
Caelo	Talkum	11318312	2
Caelo	Talkum	11318311	3
Caelo	Tang, geschn.	14071502	1
Caelo	Tang, geschn.	280172	4
Caelo	Tang, geschn.	11351111	1
Caelo	Tang, geschn.	1313E-01558	1
Caelo	Tang, geschn.	11351109	1
Caelo	Tang, geschn.	11352209	1
Caelo	Taubnesselblüten	12275802	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371604	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371613	1
Caelo	Taubnesselblüten	2101301	1
Caelo	Taubnesselblüten	10081206	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371608	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371610	3
Caelo	Taubnesselblüten	15299101	1
Caelo	Taubnesselblüten	9231005	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371611	2
Caelo	Taubnesselblüten	11371609	2
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	pzn4269354	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371711	2
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371701	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371707	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371708	4
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371705	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	1137170301-15	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371703	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371706	2
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371702	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097608	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097611	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	1212E-01629	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268601	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268602	17
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268605	4
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097605	2
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	1523	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	15224102	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12379601	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268608	13
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268606	12
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097602	2
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097609	6
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097612	15
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	8021302	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031801	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031803	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031810	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	6331B110426	2
Caelo	Theriak, gepulvert	11082408	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082413	1
Caelo	Theriak, gepulvert	2021301	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082409	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189401	3
Caelo	Theriak, gepulvert	15101307	1
Caelo	Theriak, gepulvert	1513E-01351	1
Caelo	Theriak, gepulvert	412091-2P	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289312	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289306	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289305	3
Caelo	Theriak, gepulvert	12189404	2
Caelo	Theriak, gepulvert	12289303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	9
Caelo	Theriak, gepulvert	12289301	4
Caelo	Theriak, gepulvert	15312501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407304	2
Caelo	Theriak, gepulvert	11081515	1
Caelo	Thiomersal	21051507	1
Caelo	Thiomersal	10296413	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25091304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345011	16
Caelo	Thymian, gerebelt	25041302	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345001	2
Caelo	Thymian, gerebelt	23021304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	21121204	1
Caelo	Thymian, gerebelt	16011401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	26021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	22021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048302	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymian, gerebelt	1213Q-01688	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345010	4
Caelo	Thymian, gerebelt	11345003	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4021512	1
Caelo	Thymian, gerebelt	zu erfassen	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29011303	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15101201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	6111205	1
Caelo	Thymian, gerebelt	12111201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	8061206	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	1134514	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345013	6
Caelo	Thymian, gerebelt	1134006	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4041301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	14119001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13081301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309	3
Caelo	Thymian, gerebelt	13048308	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048301	15
Caelo	Thymian, gerebelt	13011402	1
Caelo	Thymian, gerebelt	1021307	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25091208	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365803	1
Caelo	Thymian, gerebelt	9366310	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4622A110728	40
Caelo	Thymian, gerebelt	273909	4
Caelo	Thymian, gerebelt	11345006	6
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	5
Caelo	Thymian, gerebelt	10365815	5
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309-3475312161	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365807	4
Caelo	Thymian, gerebelt	29101301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11121306	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365816	3
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	122676707	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003004	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267606	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267602	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003013	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267201	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267609	4
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003009	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267610	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267608	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	22061202	1
Caelo	Tonkabohnen	12145101	2
Caelo	Tonkabohnen	20111312	1
Caelo	Tonkabohnen	12144101	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216801	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216806	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008001	3
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008002	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	521305-420	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008005	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14140006	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040701	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	10081203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102010	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040709	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040715	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040717	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216802	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040702	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102011	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216803	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	4753268	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	411082-2-P	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	30011405	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	2512A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216805	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040704	2
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	3
Caelo	Tragant, gepulvert	12108806	2
Caelo	Tragant, gepulvert	14162205	4
Caelo	Tragant, gepulvert	12285405	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085606	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277801	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204703	3
Caelo	Tragant, gepulvert	13277802	3
Caelo	Tragant, gepulvert	15121203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	20111305	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	3
Caelo	Tragant, gepulvert	1327802	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14162204	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	1
Caelo	Tragant, gepulvert	8081201	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14011302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15041303	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15379906	1
Caelo	Tragant, gepulvert	7021402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	9081202	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108801	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285403	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095208	3
Caelo	Tragant, gepulvert	15041302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204705	4
Caelo	Tragant, gepulvert	13204702	1
Caelo	Tricalciumphosphat	1056303	1
Caelo	Trichloressigsäure	10130802	1
Caelo	Trichloressigsäure	11011306	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135203	1
Caelo	Trichloressigsäure	3071204	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056213	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056212	1
Caelo	Trichloressigsäure	6091306	1
Caelo	Trichloressigsäure	10379401	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135207	5
Caelo	Trichloressigsäure	13056209	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135210	4
Caelo	Trichloressigsäure	13056203	2
Caelo	Trockenperlen Caelo orange	11005813	1
Caelo	Trockenperlen Caelo orange	11005811	1
Caelo	Trockenperlen Caelo orange	12382204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	12330403	2
Caelo	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	11026607	2
Caelo	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	12330407	2
Caelo	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	12064103	3
Caelo	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	12330401	4
Caelo	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	12330402	10
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347204	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347203	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	12287902	3
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007-3284310662	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	2
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	1303872	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	1021308	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038701	4
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124008	2
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13232107	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10291007	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10011403	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113401	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026704	3
Caelo	Veilchenwurzel	1026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026705	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113402	1
Caelo	Veilchenwurzel	nachprüfung	2
Caelo	Veilchenwurzel	13113404	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368902	7
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	4312M-01674	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A100126	2
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	14079304	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368903	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12295702	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	11369301	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	8111202	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254404	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040501	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	10359116	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	14212403	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	14212411	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	4551B130902	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	10359117	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040504	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254401	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254403	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502-3283310662	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040503	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	211e-01686	1
Caelo	Wacholderbeeren	12113701	1
Caelo	Wacholderbeeren	12028604	1
Caelo	Wacholderbeeren, zerstoßen	13031302	1
Caelo	Wacholderbeeren, zerstoßen	13367302	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103509	2
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103510	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103514	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	10375812	2
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	18031304	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	4409M-01621	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	52236077	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	nachprüfung	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	91789309	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	10375802	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103513	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124601	7
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103010	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	10050413	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103005	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103001	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126003	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124602	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	nachprüfung	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603-341930192	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	4713U01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	25041404	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103009	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1313M-01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1214603	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	414Q1499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	8071502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064903	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124605	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064902	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126004	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124607	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103008	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103003	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1414Q01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064909	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064906	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064904	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3051301	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103004	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064910	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016602	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016604	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016605	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325605	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325603	1
Caelo	Wasserhaltiges Natriumperborat	13050801	1
Caelo	Wasserhaltiges Natriumperborat	13050805	1
Caelo	Wasserhaltiges Natriumperborat	13050807	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369101	4
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	14031315	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369102	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034302	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354304	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	4
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034301	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354306	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	10325606	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	5
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374506	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	913Q-02134	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221As101202	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374510	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11081803	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180701	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705-3530411072	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180702	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185201	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185202	2
Caelo	Weidenrinde, geschn.	4312E-01305	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	272101	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	2185206	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	21011302	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073210	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185208	10
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185206	2
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185207	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	9071301	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073201	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073208	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	28031318	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	13200201	3
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	13355906	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	15011411	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	15101302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	16081304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	18031305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	412041	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	29121201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	2412E-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	22011304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	21061307	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	10326108	7
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	13071301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	10326104	4
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	31101303	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	7071201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	613M-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	2081305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	1031301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	10326107	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	12041301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	12064506	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblü...	10326109	3
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalbl...	13104702	1
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalbl...	10194216	1
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalbl...	11347318	2
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalbl...	11347311	1
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalbl...	11347316	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120012-3421310191	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803-3494411030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120006	3
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120007	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	1210005	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120008	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	1210001	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	100546	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weihrauch-Granulat	14107803	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112809	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	12225104	6
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	12225107	6
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	12225108	5
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1222514	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	12225207	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	12225103	3
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	2225104	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	10273415	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	10273511	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	10273512	2
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	10273514	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1221707	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1412M-01485	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1225107	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	13276703	2
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	16025802	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	IntCh:313082	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	15188802	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1518802	1
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	11068209	3
Caelo	Weißdornblüten	13253304	2
Caelo	Weißdornblüten	11068208	1
Caelo	Weißdornblüten	13253303	1
Caelo	Weißdornblüten	7121201	1
Caelo	Weißdornblüten	11068204	1
Caelo	Weißdornblüten	21051301	1
Caelo	Weißdornblüten	25101301	1
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	3
Caelo	Weißdornblüten	11068209	1
Caelo	Weißdornblüten	13010403	5
Caelo	Weißdornblüten	13010402	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326307	2
Caelo	Weißdornfrüchte	13101402	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326306	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13367203	1
Caelo	Weißdornfrüchte	11278202	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326308	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326304	1
Caelo	Weißer Ton	11350107	5
Caelo	Weißer Ton	11350107	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	3
Caelo	Weißer Ton	13041834	1
Caelo	Weißer Ton	11350125	6
Caelo	Weißer Ton	11350124	3
Caelo	Weißer Ton	11350115	1
Caelo	Weißer Ton	11041623	2
Caelo	Weißer Ton	82043269	1
Caelo	Weißer Ton	13041803	2
Caelo	Weißer Ton	11350106	2
Caelo	Weißer Ton	10176518	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	1
Caelo	Weißer Ton	10176530	1
Caelo	Weißer Ton	11041610	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285805	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wermutkraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	277513	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	272957	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	2213M-01611	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	1108508	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285802	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	6101203	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12103002	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285803	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285806	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12103003	11
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355803	29
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355804	8
Caelo	Wermutkraut, geschn.	1911E-01611	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355807	9
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	20
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13387008	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285811	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381902	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	15408304	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285809	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174401	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355802	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381905	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355805	5
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174403	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174402	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7031301	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355808	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7011401	1
Caelo	Wundkleeblüten, grob gerebelt	13104301	2
Caelo	Ysopkraut, geschn.	13143902	1
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374304	1
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374303	2
Caelo	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	12242818	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	12242806	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	25111307	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309909	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13231603	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304402	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304401	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304415	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	3
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357909	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357912	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309908	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151905	1
Caelo	Zimtrinde, Stangen	12148904	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	11095621	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	11095601	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	12257809	3
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	12257816	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	110500201	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	12257802	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	CH: 001/0913	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	81554199	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	12257818	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13341301	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301503	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149701	5
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149703	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301509	4
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217401	1
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217402	1
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217404	1
Caelo	Zitronenverbenaenblätter, ges...	12137507	3
Caelo	Zitronenverbenaenblätter, ges...	12137505	1
Caelo	Zitronenverbenaenblätter, ges...	13037702	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12344605	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165501	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165504	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12007504	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	15277101	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	25111304	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125304	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	111091607	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125303	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	11091603	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	13010102	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	11091604	1
Caesar & Lorenz	Kümmel	12226609	4
Caesar & Lorenz	Schafgarbenkraut, geschn.	12379605	4
Caesar & Loretz	Weißer Ton	13041801	4
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13064223	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711	1
Caesar & Loretz GmbH	Weißdornblüten	11068206	5
Caesar & Loretz GmbH 40...	Bitterer Fenchel	11016319	4
Caesar & Loretz GmbH 40...	Brennnesselblätter, geschn.	10291405	3
Caesar & Loretz GmbH 40...	Himbeerblätter, geschn.	10013408	3
Caesar & Loretz GmbH 40...	Malvenblüten, geschn.	10357901	2
Caesar & Loretz GmbH 40...	Salbeiblätter, geschn.	11056109	8
Caesar & Loretz GmbH 40...	Schwarze Senfsamen, gepulvert	11276701	3
Caesar & Loretz GmbH 40...	Sennesblätter, geschn.	11277303	5
Caesar & Loretz GmbH 40...	Sennesblätter, geschn.	11041012	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315707	5
Caesar & Loretz GmbH 40...	Süßholzwurzel, geschält	11034014	4
Caesar & Loretz GmbH 40...	Tinnevely-Sennesfrüchte	11003003	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114918	15
Caesar & Loretz GmbH D-...	Kaliumhydroxid	12057902	2
Caesar & Loretz GmbH D-...	Salbeiblätter, geschn.	11056121	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12047508	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12323711	18
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Anis	12226402	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Bitterer Fenchel	12094707	7
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Bitterer Fenchel	12094705	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Bitterer Fenchel	12094705	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Bitterer Fenchel	12094711	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Brennnesselblätter, geschn.	10291423	9
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Enzianwurzel, geschn.	12244603	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kümmel	9267824	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Kümmel	11003213	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mateblätter, geschn.	13118002	8
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13060102	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Quendelkraut, geschn.	11374802	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salbeiblätter, geschn.	11347502	6
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salbeiblätter, geschn.	12370010	15
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salbeiblätter, geschn.	12370016	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salbeiblätter, geschn.	12370002	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375510	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sennesblätter, geschn.	12273103	13
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sennesblätter, geschn.	11277308	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sennesblätter, geschn.	11277314	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sennesblätter, geschn.	13136708	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267603	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003014	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267601	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003012	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Efeublätter, geschn.	12225606	4
Caesar & Loretz/ Noweda	Schweres basisches Bismutnit...	12145701	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Ysopkraut, geschn.	11374301	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Sennesblätter, geschn.	12115504	5
Caesar&lorenz,AHC	Nystatin	14196509	2
Caesar&lorenz,Anzag	Nystatin	12158008	9
Caesar&lorenz,Phoenix	Echtes Labkraut, geschn.	14019215	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Echtes Labkraut, geschn.	14019206	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	14163104	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Majorankraut, gerebelt	14181005	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	1111057-01	12
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	13173408	2
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	14363512	2
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	1218008	1
caesar&lorenz,Phönix	Isländisches Moos, geschn.	14304404	2
Caesar/Noweda	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	2
Caesar/Noweda	Bärlappkraut, geschn.	1255008	1
Caesar/Noweda	Bitterkleeblätter, geschn.	1510U-01517	1
Caesar/Noweda	Flohsamen	11185817	3
Caesar/Noweda	Flohsamen	12276501	3
Caesar/Noweda	Hauhechelwurzel, geschn.	71015/3	2
Caesar/Noweda	Holunderblüten, gerebelt	4910A-01471	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276516	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276503	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276509	3
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	12338211	1
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	2013E-01089	1
Caesar/Noweda	Königskerzenblüten, geschn.	2810E-01475	1
Caesar/Noweda	Koriander	2010M-01539	1
Caesar/Noweda	Leberblümchenkraut, geschn.	11254608	1
Caesar/Noweda	Queckenwurzelstock, geschn.	12186813	6
Caesar/Noweda	Theriak, gepulvert	12289309	1
caesar&lorenz, 09.11.2012	Podophyllumharz (aus Podophy...	11085813	1
Caleo/ Anzag	Wermutkraut, geschn.	11285810	6
calo	Bärlappkraut, geschn.	11255006	1
carotech	Tocomax 20%	A3_200003_1/5	1
Cealo	Calciumhydrogenphosphat, gep...	12212811	4
Cealo	Indische Flohsamen	12276502	5
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11354615	1
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	112354615	1
celo	Brunnenkressekraut, geschn.	nachprüfung	1
celo	Echtes Labkraut, geschn.	nachprüfung	1
celo	Schafgarbenkraut, geschn.	nachprüfung	1
Celo	Odermennigkraut, geschn.	11374003	1
Changsha staherb natura...	Amygdalin	STA-13032202	1
Chiesi/Phönix	Schwarzkümmelsamen	14359906	2
China Medica	Himbeerblätter, geschn.	13086703	1
china medica 14.06.2013	Angelikawurzel	98019	1
china medica 14.06.2013	Froschlöffelwurzel, geschn.	30065	1
china medica 14.06.2013	Rhabarberwurzel, geschn.	20072	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
china medica 14.06.2013	Zimtrinde, geschn.	210842	1
Clariant - Mindel-Food	Bentonit	1301	1
Creapure	Kreatin	515941	1
Defektur	Bitterer Fenchel	57/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	7/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	26813035/12	1
Defektur	Bitterer Fenchel	52/13	1
Defektur	Kamillenblüten	10/13	1
Defektur	Kamillenblüten	29/13	1
Defektur	Kamillenblüten	59/13	1
Degussa / falcento	Kreatin	422031	1
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsäure	WE14020002	1
Dr. Behr GmbH	Dimercaptobernsteinsäure	WE14070074(003)/14G	1
Dr. Behr GmbH	Glucosaminsulfat 2 KCL	4121205	1
Dr. Behr GmbH	Dimercaptobernsteinsäure	WE15060032/D1/150500	1
Erfurter Ölmühle	Leinsamen	zu erfassen	1
Erika apotheke	Brennnesselblätter, geschn.	12184003	17
Erika apotheke	Erdrachkraut, geschn.	11101412	1
Erika apotheke	Mariendistelfrüchte	11126704	3
Eu Rho	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1203030-01	13
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	d024a	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	2512I01095	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1106017-01	2
EuRho	Dithranol	1203025-01	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	3512M-01835	1
EuRho	Natriumsulfat-Decahydrat	1210005-01	2
EuRho	Tricalciumphosphat	13031203	1
Eurho/Phoenix	Midazolamhydrochlorid	12L17-N10	1
euro	Natriumhydrogencarbonat, gep...	110902901	1
Euro / Jenne	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1401029-01	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1204026-02	17
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1109025-02	5
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	121001401	4
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1210012-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1210014-02-336331909	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1103007-01	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1106017-02	3
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	co31a	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1507002-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1307011-02	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1307011-01	10
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1213M-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	120402602	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	120402601	3
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	2111Q-01095	1
Euro OTC	Aluminiumkaliumsulfat	1004046-02	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1212017-01	2
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1203029-01	3
Euro OTC	Amygdalin	NF-A20130203	1
Euro OTC	Brennnesselsamen	12131507	2
Euro OTC	Curcuma-Trockenextrakt 95%	L1107001	1
Euro OTC	Dithranol	DT/370/2012	1
Euro OTC	Dithranol	B:1008011-01	1
Euro OTC	Dithranol	56/11072013	1
Euro OTC	Dithranol	2902060-02	1
Euro OTC	Dithranol	20280812-1	1
Euro OTC	Dithranol	1311029-01	2
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	19
Euro OTC	Dithranol	1008011-02	3
Euro OTC	Dithranol	1008011-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Griffonia Seed Extract	1205027	1
Euro OTC	Hamamelisblätter, geschn.	12164805	4
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockene...	1112016-01	1
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockene...	1104005V-04	1
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockene...	1104005-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2712008-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1208010-01	4
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	70913Kahyca	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1202013-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1204038-01	2
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	441311728	1
Euro OTC	Kamillenblüten	12361702	6
Euro OTC	Kupferorotat-Dihydrat	1206035-01	2
Euro OTC	Kupferorotat-Dihydrat	2106001Z-01	1
Euro OTC	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030312	6
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1112013-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1204017-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1212013-01	4
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1211022-01	7
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1202017-01	6
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1306015-01	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	130300801	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	170610	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1206019-01	7
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1109023-01	2
Euro OTC	Mariendistelkraut, geschn.	3701A-111207	1
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	1209004-01	2
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	1305028-01	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1109029-01	11
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1203030-02	7
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	120800801	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1304017-01	4
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1304017-02	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1012011-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	1104013-01	3
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat, gep...	120303001	1
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1108035-01	3
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	121000502	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1108035-02	4
Euro OTC	Nystatin	121024-01	1
Euro OTC	Nystatin	1212024-01	20
Euro OTC	Nystatin	1212024-02	13
Euro OTC	Nystatin	121202401	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-01	7
Euro OTC	Nystatin	C129854	1
Euro OTC	Nystatin	C129531	1
Euro OTC	Nystatin	C129440	1
Euro OTC	Nystatin	B: 1107046-01	1
Euro OTC	Nystatin	4014991	2
Euro OTC	Nystatin	19500711	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-02	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-01	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-02	3
Euro OTC	Nystatin	1107046-01	9
Euro OTC	Nystatin	110704601	1
Euro OTC	Nystatin	111105701	1
Euro OTC	Nystatin	1207009-02	5
Euro OTC	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A130610	2
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1205012-01	2
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1111006-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1012033-01	1
Euro OTC	Schweres, basisches Magnesi...	1205013-02	1
Euro OTC	Schweres, basisches Magnesi...	1211005-01	4
Euro OTC	Schweres, basisches Magnesi...	1305024-01	1
Euro OTC	Talkum	1210052-01	4
Euro OTC	Talkum	1305022-01	7
Euro OTC	Tausendgüldenkraut, geschn.	272897	3
Euro OTC	Tocomax 20%	100912	1
Euro OTC	Tragant, gepulvert	12285401	1
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	4
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1304025-01	1
Euro OTC	Weihrauch-Granulat	10349212	2
Euro OTC	Ysopkraut, geschn.	nachprüfung	1
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	1107029-1	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	1309011_0	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	1105002-01	2
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	1201031-2	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	1201031-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat, kris...	1201031-02	1
EUro/AHD	Calciumchlorid-Dihydrat	1205014-02	2
euroho/gehe	Natriumhydrogencarbonat, gep...	123030-02	1
Euroo/Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	120014-02	1
Extrakt Chemie	Preiselbeer-Trockenextrakt 6:1	17320/01	1
Faagron	Methadonhydrochlorid	1437H011	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11C07_N05	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1207211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12047512	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12/11-No3	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12/27/N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	105282-0001	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1227N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11/23-N06B206A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	105282-0002	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12c07n01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11 23-N06	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12G05-N10	28
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	zu erfassen	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11123-N06	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1910211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12i27-N01	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	2013U-01095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12127-N01	5
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	8547287	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	5213A1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	2913U1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	2405211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1901211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12g05-n10	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12I27-N01	11
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12G05-N0	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12323702	15
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	C181A	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13D22.-N09	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13D22N09	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12I-27-N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13d22no9	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12L11-N03	3
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-A1	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D29-N04	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12/24-M02	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	11F20-M12	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D08-N01	2
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-AL	1
Fagron	Amfetaminsulfat	88689	2
Fagron	Amfetaminsulfat	11/01-N01	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40-290538	2
Fagron	Amfetaminsulfat	78012	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318743	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-304502	2
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294573	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294572	2
Fagron	Amfetaminsulfat	11D04-N13	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13/18-B40-290538	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	CH13B11-N04	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13B11-N04	5
Fagron	Amfetaminsulfat	12E11-N06	5
Fagron	Amfetaminsulfat	12B06-N13	2
Fagron	Amfetaminsulfat	12/24N-03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09	2
Fagron	Anis	13037801	2
Fagron	Baldrianwurzel, geschn.	12033809	10
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10...	12L19-N06	2
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10...	12A05-N08	1
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10...	12G02-N15	2
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10...	12J19-N06	1
Fagron	Birkenblätter, geschn.	7061301	1
Fagron	Bittere Mandeln	40A121010	9
Fagron	Bitterer Fenchel	1406211545	1
Fagron	Bitterer Fenchel	12094708	3
Fagron	Bitterer Fenchel	zu erfassen	1
Fagron	Bitterkleeblätter, geschn.	2371B100616	1
Fagron	Bockshornsamen, gepulvert	12149603	1
Fagron	Brennnesselblätter, geschn.	12184702	3
Fagron	Calciumhydroxid	13D26-N14	1
Fagron	Calciumhydroxid	12J18-N01	1
Fagron	Calciumhydroxid	12G04-N22	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12I19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12K08-N02	2
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12L19-N06	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12A03-N03	2
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12/19-No1	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12/19-N01003637	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12I19-N01	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	12G23-N13	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13E21-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	12C05-N01	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	11L20-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	11/19-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13I27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13/27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15B17-B99-304623	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung...	12K06-N09	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung...	12L19-N06	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung...	12C20-N03	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	12J15-N07	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N08	2
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-310974	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12G05-N01	1
Fagron	Dithranol	13A30-N01	4
Fagron	Dithranol	Ch13A30-N01	1
Fagron	Dithranol	APDT/375/2012D	14
Fagron	Dithranol	17710I-01274	1
Fagron	Echtes Labkraut, geschn.	12369004	2
Fagron	Fentanylcitrat	10H20-N02	1
Fagron	Fentanylcitrat	20100911-1	1
Fagron	Fentanylcitrat	12G02-N03	1
Fagron	Flohsamen	3610U-02243	1
Fagron	Frauenmantelkraut, geschn.	11182802	1
Fagron	Fuchsin	13H23-M04	2
Fagron	Fuchsin	12G18-N01	1
Fagron	Fuchsin	13A30-N05	2
Fagron	Fuchsin	12F28-N02	1
Fagron	Fuchsin	12A03-N06	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	12G05-N02	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	13031205	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12K27-N06	2
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	3413M-01728	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12C12-N02	2
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12141911	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	120801001	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	11/26-N14	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	10G22-N10	1
Fagron	Kamillenblüten	zu erfassen	1
Fagron	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr. . .	13A25-N06	2
Fagron	Lindenblüten, geschn.	12170703	1
Fagron	Lungenkraut, geschn.	Nachprüfung	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C001-281211	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	M1555	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	29011304	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	26061305	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13B14-B01-287292	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13411207	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C012-277804	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304c004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C10	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C011-277803	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	M1430	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	M1625	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11K17-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11K17-N10	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12B16-N01	6
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12D11-N01	5
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301c009-277802	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12H21-No2	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12H21-N02	7
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12D11-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C009-277802	4
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13H05-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12L10-N07	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12G24-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	31161	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mariendistelfrüchte	10270608	1
Fagron	Melissenblätter, geschn.	12032318	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	12B21-N03	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24B06286910	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13B06-N02	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12b21-n03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12A05-No2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1225H008	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1213E-02949	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N05	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	11G11-N02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	171920-0009	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292857	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286907	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1327h051	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11D07-N09	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-313097	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299381	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091307	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20130912-6	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	9041306	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292862	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1437H012	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	1409H043	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13I24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13F17-N02	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	1316H037	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	8081501	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	4031517	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299380	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	414022-1-P	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	29051502	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091406	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-B02-318421	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309070	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309065	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299386	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299382	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	9D27-N01	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14H05-B08-297982	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	13H22-N12	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10-N04	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	13D09-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	11A27-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312693	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15A12-B04-303137	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid	12-00071	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid	12G19-N02	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid	11/23-N01	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid	12G19-N02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid	13H09-N08	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid	13D22-N07	2
Fagron	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	12L05-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	RBA3651200	2
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11e31-n04	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11/12-N16	2
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11I12-N16	5
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11K25-N05	4
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13B18-N03	5
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13B12-N01	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13G11-N03	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13D29-N09	5
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12D11-No2	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12G11-N03	8
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12D11-N02	2
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	RBA3631200	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	RBA1661100	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	RBA0021100	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12B06-N01	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12D11N02	2
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	4413I01892	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat, gep...	RBA3421100	6
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	12E02-N15	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	13F06-N02	2
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	13k22-no5	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	11K07-N10	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	613I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	12H21-N03	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	13D24-N12	2
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	13H01-B01	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	11K30-N01	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	B44888A	2
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-...	2111E-01914	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	11H01-N06	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	12H31-N04	2
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	1464	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	2134	2
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	12E30-N09	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	12F20-N10	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	12F20-N20	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	3313U-01922	1
Fagron	Nystatin	12C29-N09	3
Fagron	Nystatin	11K11-No4	1
Fagron	Nystatin	11C21-N10	1
Fagron	Nystatin	20121202	1
Fagron	Nystatin	4014376	1
Fagron	Nystatin	11L21-N02	1
Fagron	Nystatin	11K11-N04	1
Fagron	Pfefferminzblätter, geschn.	13030803	3
Fagron	Phenobarbital	13G05-N09	2
Fagron	Prednisolon 1:10 Verreibung ...	12L19-N06	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verreibung ...	12D04-N01	1
Fagron	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043821	1
Fagron	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B120312	2
Fagron	Ringelblumenblüten, geschn.	1104211448	1
Fagron	Salbeiblätter, geschn.	2301A120403	45
Fagron	Schafgarbenkraut, geschn.	3613M-0165	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	1309211186	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	12D26-N03	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	12C08-N06	2
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	11D28-N16	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	1001311186	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	13B25-N02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	13C15-N05	3
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	42000079	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	11/13-N01	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	13H28-B04-291385	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnit...	12d26-no3	1
Fagron	Schweres, basisches Magnesi...	12F20-N04	1
Fagron	Schweres, basisches Magnesi...	13A10-N02	1
Fagron	Sennesblätter, geschn.	314Q1514	1
Fagron	Stiefmütterchenkraut, geschn.	zu erfassen	1
Fagron	Sulfanilamide	11L01-No8	1
Fagron	Süßer Fenchel	2870A130304	2
Fagron	Thiomersal	13E22-N13	1
Fagron	Thiomersal	12C08-N02	1
Fagron	Thiomersal	12F19-N11	1
Fagron	Tragant, gepulvert	13204701	4
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12E23-N01	4
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	13F20-N010113/150	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	11G14-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12G23-N06	3
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	13F21-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12I07-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12I07-No4	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12I07-N04	1
Fagron	Tricalciumphosphat	12I13-N03	1
Fagron	Tricalciumphosphat	12G10-N05	1
Fagron	Trichloressigsäure	13H22-M04	1
Fagron	Trichloressigsäure	10379405	1
Fagron	Trichloressigsäure	13B19-M04	1
Fagron	Weihrauch-Granulat	zu erfassen	1
Falcento	D-Ribose	JXCZSJ14-D-010	1
Falcento	D-Ribose	201206712	2
Falcento	D-Ribose	201209702	1
fargon	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12E22-N02	4
Fargon	Hydromorphonhydrochlorid	13127-N05	1
Fargon	Schweres basisches Bismutnit...	11C10-N06	1
FARGON	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13d22-n09	1
Fargon/17.07.2013/Noweda	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12I07-N04	1
Fiebig	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11J06-N03	1
Fiebig	Ginkgoblätter, geschn.	13340902	1
Fiebig	Ginkgoblätter, geschn.	12373604	4
Fiebig	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11003313	1
Fiebig	Mistelkraut, geschn.	10273406	1
Fiebig	Steinkleekraut, geschn.	11307601	2
Fiebig	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	11371710	2
Fiebig	Weihrauch-Granulat	10349213	3
Fiebig 05.11.12 ek:9.92EUR	Heidelbeeren, getrocknete	2910A120410	2
Fiebig 12.03.13 ek: 4,02EUR	Huflattichblätter, geschn.	2021B121204	15
Fiebig 14.02.13 ek:3.10EUR	Steinkleekraut, geschn.	12231701	3
Finze	Bärlappkraut, geschn.	9378803	1
Finze	Ehrenpreisraut, geschn.	4661B110121	2
Finze	Ehrenpreisraut, geschn.	4661B080915	1
Finze	Holunderblüten, gerebelt	9297415	3
Finze	Johanniskraut, geschn.	9297303	1
Finze	Kamillenblüten	1290B101122	1
Finze	Leinsamen	3607E-02240	1
Finze	Natriumhydrogencarbonat, gep...	Pr.Nr. 4311Q-01892	1
Finze	Quendelkraut, geschn.	11031204	1
Finze	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076305	9
Finze	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097610	3
Finze	Vogelknöterichkraut, geschn.	10237202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
fischar	Natriumhydrogencarbonat, gep...	6522101	5
Fischar	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	9452011	1
Fischar	Natriumhydrogencarbonat, gep...	6521111	9
fragon	Natriumsulfat-Decahydrat	zu erfassen	1
Gahlke	Anis, zerstoßen	21401	1
Gahlke	Bitterer Fenchel	20362	1
Gahlke	Sauerampferkraut, geschn.	21479	1
Gahlke	Waldmeisterkraut, geschn.	22100	1
Gahlke	Weihrauch-Granulat	21949	1
galke	Anis	19654	1
galke	Bitterer Fenchel	19938	3
galke	Brennnesselblätter, geschn.	21639	1
galke	Kamillenblüten	18471	6
galke	Melissenblätter, geschn.	20867	1
galke	Ruhrkrautblüten, geschn.	nachprüfung	1
Galke	Alantwurzel, geschn.	21569	2
Galke	Anis	21278	1
Galke	Anis	23464	1
Galke	Anis	22274	1
Galke	Augentrostkraut, geschn.	20262	2
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	22070	1
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	21798	2
Galke	Bärentraubenblätter, geschn.	19936	3
Galke	Bärlappkraut, geschn.	16913	2
Galke	Beifußkraut, geschn.	21637	1
Galke	Besenginsterkraut, geschn.	21610	1
Galke	Besenginsterkraut, geschn.	12358803	4
Galke	Birkenblätter, geschn.	21226	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	20904	1
Galke	Bitterer Fenchel	22176	1
Galke	Bohnenhülsen, geschn.	21219	1
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	1
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	21238	1
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	23302	1
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	20956	1
Galke	Curcumawurzelstock, geschn.	23123	1
Galke	Curcumawurzelstock, geschn.	20184	1
Galke	Dillfrüchte	22422	4
Galke	Echtes Labkraut, geschn.	21942	2
Galke	Eichenrinde, geschn.	17824	2
Galke	Enzianwurzel, geschn.	19192	2
Galke	Flohsamen	20968	2
Galke	Flohsamen	22989	7
Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	19835	1
Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	21141	1
Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	22291	1
Galke	Gänsefingerkraut, geschn.	12891	2
Galke	Geißrautenkraut, geschn.	8378	2
Galke	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15540	1
Galke	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15540	1
Galke	Goldrutenkraut, geschn.	21079	1
Galke	Hauhechelwurzel, geschn.	12700	1
Galke	Heublumen	21926	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	21244	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	19499	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	18060	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	23532	1
Galke	Hirtentäschelkraut, geschn.	19483	1
Galke	Hirtentäschelkraut, geschn.	21719	2
Galke	Holunderblüten, gerebelt	21934	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Hopfenzapfen	20928	2
Galke	Hopfenzapfen	20928	3
Galke	Hopfenzapfen	23363	1
Galke	Ingwerwurzelstock, geschält	21766	2
Galke	Isländisches Moos, geschn.	12369	1
Galke	Johannisbeeren, schwarze	21348	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21034	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21556	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21990	4
Galke	Johanniskraut, geschn.	23054	1
Galke	Kamillenblüten	18803	1
Galke	Kamillenblüten	21652	1
Galke	Klettenwurzel, geschn.	19802	1
Galke	Kornblumenblüten ohne Kelch	23131	2
Galke	Kümmel	23627	1
Galke	Kümmel	21257	1
Galke	Kümmel, zerstoßen	18943	1
Galke	Lavendelblüten	21416	2
Galke	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	22093	2
Galke	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	20531	6
Galke	Löwenzahnwurzel, geschn.	20658	1
Galke	Löwenzahnwurzel, geschn.	126302	1
Galke	Lungenkraut, geschn.	19511	4
Galke	Mädesüßkraut, geschn.	20358	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	23241	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	22401	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	17133	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21445	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21454	1
Galke	Malvenblüten, geschn.	21119	1
Galke	Manna, gepulvert	20669	1
Galke	Manna, gepulvert	19784	1
Galke	Mariendistel Früchte	22187	4
Galke	Mateblätter, geschn.	22365	1
Galke	Meisterwurz Wurzelstock, gesc...	18411	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	20328	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	22012	2
Galke	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	22739	1
Galke	Nelkenwurzkraut, geschn.	20881	1
Galke	Odermennigkraut, geschn.	2002	1
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	20975	3
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	22218	1
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	22783	3
Galke	Queckenwurzelstock, geschn.	18781	1
Galke	Rosenblüten	22641	2
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	22777	1
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	21390	1
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	19813	1
Galke	Roskastanienblüten, geschn.	2614	1
Galke	Rotkleblüten	23128	2
Galke	Salbeiblätter, geschn.	21015	3
Galke	Sanikelkraut, geschn.	23097	1
Galke	Schachtelhalmkraut, geschn.	22061	1
Galke	Schachtelhalmkraut, geschn.	19663	3
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	21295	2
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	22048	7
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	23318	1
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	23735	1
Galke	Schlüsselblumenblüten	22612	2
Galke	Sennesblätter, geschn.	21778	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Spargelwurzelstock, geschn.	20178	1
Galke	Spitzwegerichblätter, geschn.	20832	1
Galke	Spitzwegerichblätter, geschn.	20259	1
Galke	Spitzwegerichblätter, geschn.	21598	1
Galke	Taubnesselblüten	21691	4
Galke	Taubnesselblüten	22704	1
Galke	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	19706	1
Galke	Taubnesselkraut mit Blüten, ...	22253	2
Galke	Tausendgüldenkraut, geschn.	9721	1
Galke	Teufelskrallenwurzel	21018	2
Galke	Teufelskrallenwurzel	20282	2
Galke	Thymian, gerebelt	28719	1
Galke	Thymian, gerebelt	1833	1
Galke	Thymian, gerebelt	20719	2
Galke	Thymian, gerebelt	19386	2
Galke	Tormentillwurzelstock	21091	1
Galke	Tormentillwurzelstock	21744	2
Galke	Veilchenwurzel	21303	1
Galke	Walnussblätter, geschn.	21061	1
Galke	Weidenrinde, geschn.	20338	1
Galke	Weidenröschenkraut, kleinblü...	22347	3
Galke	Weidenröschenkraut, kleinblü...	47502	1
Galke	Weißdornblätter mit Blüten, ...	21126	3
Galke	Wermutkraut, geschn.	21330	1
Galke	Ysopkraut, geschn.	20939	1
Galke	Zitronenschalen, geschn.	22975	1
galke,	Lindenblüten, geschn.	2098	1
galke,	Ringelblumenblüten ohne Kelch	12028	1
Gatt Koller/Herba	Amfetaminsulfat	942/03130814	1
gebepharm	Natriummonohydrogenphosphat-...	20160909-2	1
gehe	Mönchspfefferfrüchte	13193407	1
gehe	Zimtrinde, geschn.	13304412	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1204026-01	28
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	130701102	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12114902	5
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12/27-n01	2
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12/27-No1	1
Gehe	Angelikawurzel	285732	1
Gehe	Angelikawurzel	269740	2
Gehe	Anis, zerstoßen	13149903	1
Gehe	Bärlappkraut, geschn.	521103845	1
Gehe	Betamethason-17-valerat 1:10...	12G02-N02	4
Gehe	Betamethason-17-valerat 1:10...	12C19-N07	3
Gehe	Betonienkraut, geschn.	12007201	2
Gehe	Birkenblätter, geschn.	264603	2
Gehe	Bitterer Fenchel	12035102	3
Gehe	Bockshornsamensamen	13013811	2
Gehe	Brennnesselblätter, geschn.	10162701	1
Gehe	Brennnesselwurzel, geschn.	6631B120927	14
Gehe	Brombeerblätter, geschn.	10136409	1
Gehe	Calciumhydroxid	12F08-N02	3
Gehe	Clobetasol-17-propionat 1:10...	12/19-N01	2
Gehe	Clobetasol-17-propionat 1:10...	1109D005	1
Gehe	Dexamethason 1:10 Verreibung...	12E30-N16	1
Gehe	Dillfrüchte	2680A121211	4
Gehe	Efeublätter, geschn.	11229501	1
Gehe	Eibischwurzel, geschält	6071A120306	1
Gehe	Erdrauchkraut, geschn.	13202907	1
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254004	7
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254003	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254006	6
Gehe	Frauenmantelkraut, geschn.	1341102	1
Gehe	Gänsefingerkraut, geschn.	11328101	1
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11207011	2
Gehe	Hagebutten	2840A120719	1
Gehe	Herzgespannkraut, geschn.	12231502	2
Gehe	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036410	2
Gehe	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130320	6
Gehe	Holunderbeeren	12267807	1
Gehe	Huflattichblätter, geschn.	269261	2
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	11053915	1
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	11101605	2
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	11101603	2
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	13350805	5
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	5191A130116	2
Gehe	Johanniskraut, geschn.	9297305	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	259604	1
Gehe	Kamillenblüten	265419	4
Gehe	Kamillenblüten	11255204	1
Gehe	Kamillenblüten	12133009	1
Gehe	Kamillenblüten	281103	3
Gehe	Kamillenblüten	268408	2
Gehe	Kamillenblüten	270579	1
Gehe	Kamillenblüten	276095	10
Gehe	Kamillenblüten	12337605	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B120620	27
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	13019803	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B110104	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	266855	1
Gehe	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ...	4591C111010	2
Gehe	Majorankraut, gerebelt	4881A100929	4
Gehe	Malvenblätter, geschn.	10290512	2
Gehe	Mistelkraut, geschn.	264539	1
Gehe	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11078315	1
Gehe	Natriummonohydrogenphosphat-...	12109001	2
Gehe	Petersilienkraut, gerebelt	10269905	1
Gehe	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B130717A	1
Gehe	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A121029	15
Gehe	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B130717B	1
Gehe	Queckenwurzelstock, geschn.	283061	1
Gehe	Queckenwurzelstock, geschn.	12186704	1
Gehe	Rautenkraut, geschn.	12148802	1
Gehe	Rhabarberwurzel, geschn.	13235208	2
Gehe	Rhabarberwurzel, geschn.	11057817	5
Gehe	Ringelblumenblüten ohne Kelch	13235502	1
Gehe	Ringelblumenblüten, geschn.	266676	1
Gehe	Ringelblumenblüten, geschn.	260205	1
Gehe	Roskastanienblätter, geschn.	2551B131024	1
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	277580	7
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	265630	4
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	275598	5
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	269030	6
Gehe	Sauerdornbeeren	2720N111109	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375515	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288803	11
Gehe	Schafgarbenblüten, gerebelt	12267702	2
Gehe	Schafgarbenkraut, geschn.	1128503	1
Gehe	Schlüsselblumenblüten	11374401	1
Gehe	Steinklee Kraut, geschn.	110324	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	268835	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	277004	2
Gehe	Taubnesselblüten	3915-091	1
Gehe	Teufelskrallenwurzel	1114005	1
Gehe	Thymian, gerebelt	4622A110120	1
Gehe	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	12A05-N07	4
Gehe	Triamcinolonacetonid 1:10 Ve...	13A15-N05	2
Gehe	Vogelmierenkraut, geschn.	10359112	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	10050412	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	211A120123	1
Gehe	Walnusschalen, geschn.	1135602	1
Gehe	Wegwartekraut, geschn.	10325608	1
Gehe	Weihrauch-Granulat	12120002	1
Gehe	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1351B111207	2
Gehe	Wermutkraut, geschn.	13381901	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	635J7FA70021	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	635JFA70029	2
GEHE	Dexamfetaminsulfat	12F11-N01	1
GEHE	Himbeerblätter, geschn.	272989	1
GEHE	Johanniskraut, geschn.	2477580	1
GEHE	Rhabarberwurzel, geschn.	11321802	1
GEHE	Schachtelhalmkraut, geschn.	270045	1
GEHE	Schafgarbenkraut, geschn.	11280514	4
GEHE	Thymian, gerebelt	521205633	1
GEHE	Trichloressigsäure	10379406	2
GEHE	Walnussblätter, geschn.	21022101/1	1
GEHE	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A120215	6
Gehe / 08.03.13 Redwood	Benediktenkraut, geschn.	205007	1
Gehe 02.07.2013	Himbeerblätter, geschn.	11030701	1
Gehe 04.03.13	Mistelkraut, geschn.	11266705	4
Gehe 06.05.2013	Kamillenblüten	11169606	1
Gehe 06.08.2013	Himbeerblätter, geschn.	10013411	3
gehe 07.12.2013	Salbeiblätter, geschn.	2301/7120403	1
Gehe 08.07.2013	Anis	1303780L	1
Gehe 09.03.13	Breitwegerichkraut, geschn.	12374104	8
GEHE 10.03.2014	Eichenrinde, geschn.	761A11816	1
Gehe 10.05.2013	Himbeerblätter, geschn.	2291A120507	9
gehe 10.12.13	Himbeerblätter, geschn.	229117121120	1
Gehe 12.04.2013	Bockshornsamen	12252602	4
Gehe 12.04.2013	Dillfrüchte	12342901	1
Gehe 12.04.2013	Tricalciumphosphat	12/13.N03	1
Gehe 12.04.2013	Wacholderbeeren, zerstoßen	13020903	2
Gehe 15.05.2013	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A120718	2
Gehe 15.07.2013	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13022N09	1
Gehe 18.12.12	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003313	2
gehe 20.11.13	Erdrauchkraut, geschn.	3881B111013	2
Gehe 21.05.2013	Angelikawurzel	278757	7
gehe 21.08.2013	Brennnesselwurzel, geschn.	11265004	5
Gehe 28.03.2013	Aluminiumkaliumsulfat	12184406	3
Gehe 28.12.12	Schöllkraut, geschn.	3731A120611	5
Gehe am 14.01.2013	Augentrostkraut, geschn.	270726	1
Gehe am 27.03.2014	Wacholderbeeren, zerstoßen	2890A130513	1
gehe, 09.01.2013	Holunderblüten, gerebelt	1571A1202015	2
gehe, 11.01.2013	Mistelkraut, geschn.	11294001	1
Gehe/Audar	Dithranol	APDT3752012D	2
Gehe08.06.2013	Sennesblätter, geschn.	2331-B-130241	2
Großhandel	Angelikawurzel	272721	1
Großhandel	Bittere Mandeln	40A100901	1
Großhandel	Goldrutenkraut, geschn.	11280311	4
Großhandel	Kamillenblüten	1290A120403	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Großhandel	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141807	3
Großhandel	Malvenblüten, geschn.	1501B111215	2
Großhandel	Muskatnüsse	7320A110825	1
Großhandel	Muskatnüsse	7320A130911	1
Großhandel	Nystatin	12158010	7
Großhandel	Passionsblumenkraut, geschn.	12031706	4
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266602	3
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266606	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	11049213	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266610	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266607	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	12266612	1
Großhandel	Taigawurzel, geschn.	10381816	1
Großhandel	Thymian, gerebelt	4622A12011	1
Gutenberg-Apotheke	Anis	1333902	1
Gutenberg-Apotheke	Brennnesselblätter, geschn.	18897	1
Gutenberg-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	28911	1
Gutenberg-Apotheke	Holunderbeeren	3010N120921	3
Gutenberg-Apotheke	Mönchspfefferfrüchte	61765	1
Gutenberg-Apotheke	Sauerdornbeeren	12217109	4
Hedinger	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	10121614	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	204037	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	204035	4
Hedinger	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193110	1
Hedinger/Phönix	Natriumsulfat-Decahydrat	205025	2
hepart ag	Inositol Hexanicotinat	63501	1
Hepart AG	Anis	B216346, kbA	1
Hepart AG	Bitterer Fenchel	B492, kbA	1
Hepart AG	Bockshornsamen	A120118	2
Hepart AG	Bohnenkraut, gerebelt	12177205	2
Hepart AG	Brennnesselblätter, geschn.	P234605kbA	1
Hepart AG	Dillfrüchte	L30057kbA	1
Hepart AG	Eberwurzel	B120726	1
Hepart AG	Ehrenpreis, geschn.	C130226	5
Hepart AG	Frauenmantelkraut, geschn.	21963	3
Hepart AG	Frauenmantelkraut, geschn.	B-698kbA	1
Hepart AG	Gänseblümchen	A130307	1
Hepart AG	Hauhechelwurzel, geschn.	B130404	3
Hepart AG	Johanniskraut, geschn.	B-445, kbA	1
Hepart AG	Königskerzenblüten, geschn.	12170904	3
Hepart AG	Kümmel	B-224, kbA	1
Hepart AG	Lavendelblüten	A130214	1
Hepart AG	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	B120822	1
Hepart AG	Ruprechtskraut, geschn.	A110621	6
Hepart AG	Schachtelhalmkraut, geschn.	B-695, kbA	1
Hepart AG	Schlehendornblüten, gerebelt	N101109	2
Hepart AG	Schlüsselblumenblüten	13086602	5
Hepart AG	Schlüsselblumenblüten	11374403	3
Hepart AG	Schwarzkümmelsamen	20720, kbA	1
Hepart AG	Steinklee, geschn.	A110324	6
Hepart AG	Thymian, gerebelt	A130109	2
Hepart AG	Walnussblätter, geschn.	A120123	1
Hepart AG	Weidenrinde, geschn.	B100910	6
Hepart AG	Weidenröschenkraut, kleinblü...	10326110	2
Hepart AG	Weißdornblüten	13010401	1
Herbasinica	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11G05-N02	3
Herbasinica	Besenginsterkraut, geschn.	12358804	2
Herbasinica	Bitterer Fenchel	1294710	1
Herbasinica	Cimicifugawurzelstock, geschn.	nachprüfung	1
Herbasinica	Kaliumhydroxid	11165708	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasinica	Kornblumenblüten ohne Kelch	nachprüfung	1
Herbasinica	Lavendelblüten	nachprüfung	1
Herbasinica	Lavendelblüten	1488A130830	1
Herbasinica	Mädesüßkraut, geschn.	10381604	11
Herbasinica	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1303008-01	6
Herbasinica	Mariendistelfrüchte	nachprüfung	1
Herbasinica	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12324704	5
Herbasinica	Odermennigkraut, geschn.	11374007	1
Herbasinica	Rosenblütenblätter, geschn.	nachprüfung	1
Herbasinica	Schlehdornblüten	nachprüfung	1
Herbasinica	Schlüsselblumenblüten	nachprüfung	1
Herbasinica	Schweres basisches Bismutnit...	nachprüfung	1
Herbasinica	Stockrosenblüten, geschn.	nachprüfung	1
Herbasinica	Tormentillwurzelstock	nachprüfung	3
Herbasinica	Vogelmierenkraut, geschn.	nachprüfung	2
Hersteller: EuRho	Nystatin	1107036-01	8
Hersteller: Klenf	Huflattichblätter, geschn.	2021B120124	7
himb	Birkenblätter, geschn.	12193104	2
HiperScan	Pfefferminzblätter, geschn.	zu erfassen	1
Hof-Apotheke,St.Afra	Beinwellwurzel	125041	1
Hofmann Sommer	Mateblätter, geschn.	2141a111213	3
Hofmann Sommer	Weidenröschenkraut, kleinblü...	13200203	3
Holdermann	Fuchsin	11K18-N02	1
Holdermann	Tormentillwurzelstock	12040708	11
holdermann euro	Kaliumhydrogencarbonat	1303002-01	4
Hollborn	Bromthymolblau	III13	1
Ichthyol	Kalmuswurzelstock, geschält	272703	1
Ichthyol/Phoenix	Bockshornsamen, gepulvert	14377205	1
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT	Natriummonohydrogenphosphat-...	Caelo	1
Ichtyol/Phönix	Frauenmantelkraut, geschn.	13141107	5
Ichtyol/Phönix	Zinkorotat-Dihydrat	12B02-N02	1
Jenne	Anis	2700A131015	3
Jenne	Weißer Ton	13041803	3
Jinzhong Donghui Pharma...	Dimercaptobernsteinsäure	121115	1
Kehr	Eberwurzel	6191B1111205	1
Kehr	Königskerzenblüten, geschn.	11020901	1
Kehr	Malvenblüten, geschn.	10357908	3
Kehr	Natriummonohydrogenphosphat-...	11K30-N01	1
Kehr	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125301	4
Kenk / Phoenix	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	1781B110826	1
Kenk / Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	661B110412	4
Kenk / Phoenix	Gänseblümchen	1210A130307	3
Kenk / Phoenix	Gelbwurz, javanisch, geschn.	6731B130117	1
Kenk / Phoenix	Hagebutten	2841B111019	3
Kenk / Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	22781C120508	1
Kenk / Phoenix	Hopfenzapfen	1451B130409	8
Kenk / Phoenix	Johanniskraut, geschn.	4021A120604	21
Kenk / Phoenix	Lapachorinde, geschn.	5161A110204	1
Kenk / Phoenix	Lavendelblüten	1489A130214	10
Kenk / Phoenix	Lavendelblüten	1489A120103	23
Kenk / Phoenix	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B130321	22
Kenk / Phoenix	Mariendistelkraut, geschn.	3701B120717	3
Kenk / Phoenix	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B130517	5
Kenk / Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	2301A130904	1
Kenk / Phoenix	Steinklee Kraut, geschn.	4151A110324	7
Kenk / Phoenix	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A130307	3
Kle	Dillfrüchte	2680A110204	1
Klenk	Afrikanisches Rotholz, geschn.	5961B111219	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B100426	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Alantwurzel, geschn.	B130423	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B130423	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6311141B130423	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	13289102	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	4141A130110	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	B130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6091B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081n120110	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130410	3
Klenk	Angelikawurzel	6081b130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	7
Klenk	Angelikawurzel	6081N120110	16
Klenk	Angelikawurzel	6081B130726	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B150701	1
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	1
Klenk	Angelikawurzel	6081N100618	3
Klenk	Angelikawurzel	6082b130410	1
Klenk	Anis	2700a120320	1
Klenk	Anis	2103311530	1
Klenk	Anis	814Q01530	1
Klenk	Anis	212M-01530	1
Klenk	Anis	2700A120320	13
Klenk	Anis	1601211530	1
Klenk	Anis	2700A-110701	1
Klenk	Anis	2700A12107	1
Klenk	Anis	2700A110701	10
Klenk	Anis	2700A150601	1
Klenk	Anis	3113Q01530	1
Klenk	Anis	2901311530	1
Klenk	Anis	nachprüfung	1
Klenk	Apfelsinenschalen, geschn.	531A130204	5
Klenk	Apfelstücke, geschn.	A120302	1
Klenk	Arnika Blüten	1181B130605	1
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	1981B121025	4
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	1981B120413	1
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	1981B130111	3
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	B121025	2
Klenk	Attichwurzel, geschn.	6281B110427	4
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	3871B100713	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	15029806	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	B101206	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	3871B130430	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	B130430	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6645B130226	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	13196808	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B120417	3
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B130226	10
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B-110317	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B100823	1
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	23051202	1
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B120314	8
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B120719	10
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B130328	5
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B110209	2
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391b120314	1
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B110428	2
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	A120502	1
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	3632A120502	5
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	A110201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	3632a120502	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A120123	7
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A130218	9
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A11119	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a130218	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	7312754	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	12016707	4
Klenk	Beifußkraut, geschn.	12016708	4
Klenk	Beifußkraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a120123	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	2591A130218	1
Klenk	Beinwellkraut, geschn.	4561B100518	2
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120807	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B121214	2
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130724	4
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130619	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130312	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B110811	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B100715	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130724	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B131009	1
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	1
Klenk	Benediktenkraut, geschn.	A110517	1
Klenk	Benediktenkraut, geschn.	nachprüfung	1
Klenk	Berberitzenrinde, geschn.	551B110128	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120802	18
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130218	5
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A121130	25
Klenk	Birkenblätter, geschn.	11101206	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4021409	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120508	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A-110726	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A110726	32
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120508	19
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C12508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	27121301	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	28101306	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4113A-01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4213I01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	A121130	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	C120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	21061303	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130318	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A140214	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C-120508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	19121206	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	20111201	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A120924	7
Klenk	Bittere Mandeln	40A111117	8
Klenk	Bittere Mandeln	40A111004	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A0130909	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A140908	13
Klenk	Bittere Mandeln	40A130909	10
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A13	1
Klenk	Bitterer Fenchel	3812A-01545	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	4
Klenk	Bitterer Fenchel	2880A100503	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130513	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140612	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A120412	26
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130226	9
Klenk	Bitterer Fenchel	2860a120412	3
Klenk	Bitterkleeblätter, geschn.	2371A110809	3
Klenk	Bitterkleeblätter, geschn.	2371A100915	1
Klenk	Bittersüßstengel, geschn.	5601A080513	1
Klenk	Bockshornsamen	9011301	1
Klenk	Bockshornsamen	A130603	1
Klenk	Bockshornsamen	7260A130603	10
Klenk	Bockshornsamen	7260A120118	21
Klenk	Bockshornsamen	7260A110530	18
Klenk	Bockshornsamen	8061301	1
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264A110201	8
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	A110201	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C130620	4
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110420	11
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100816	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	11030602	6
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C121105	7
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C120321	15
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C120321	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C130620	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A-110420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C121105	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110301	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	7
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911B090709	1
Klenk	Breitwegerichkraut, geschn.	N111121	1
Klenk	Breitwegerichkraut, geschn.	4281N111121	5
Klenk	Breitwegerichkraut, geschn.	4281N110404	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A121010	2
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	1913A-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A130703	13
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A130122	26
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	1107211689	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A120619	15
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	114Q-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A110913	22
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2372A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381a120619	4
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A-120619	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	A110913	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	A130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A151012	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A150109	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A110809	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A140221	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381a130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A-121010	1
Klenk	Brennnesselsamen	2021505	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A141021	1
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	6631N110513	1
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	9931B120927	1
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	nachprüfung	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	6631B120416	1
Klenk	Brombeerblätter, geschn.	2271B111216	1
Klenk	Brombeerblätter, geschn.	101364009	1
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B121207	2
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B131115	3
Klenk	Buchweizenkraut, geschn.	4581B120509	2
Klenk	Buchweizenkraut, geschn.	B120509	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B151008	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B150422	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614a120411	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B121010	2
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B121024	4
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614b121024	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B120411	2
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B130528	5
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	B130528	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	3794377	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721b130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B130214	10
Klenk	Curcumawurzelstock, geschn.	6741B121030	1
Klenk	Curcumawurzelstock, geschn.	6741a110202	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A120312	7
Klenk	Dillfrüchte	A120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680a120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A-120312	1
Klenk	Dillspitzen, geschn.	3531B110726	1
Klenk	Dostenkraut	4221A120315	2
Klenk	Eberraute, geschn.	pzn4288802	1
Klenk	Eberraute, geschn.	3451a120312	2
Klenk	Eberraute, geschn.	21081301	1
Klenk	Eberraute, geschn.	26011403	1
Klenk	Eberraute, geschn.	3451A120312	18
Klenk	Eberwurzel	69191B120726	1
Klenk	Eberwurzel	6191B130228	2
Klenk	Eberwurzel	6191b120726	3
Klenk	Eberwurzel	6191B120726	4
Klenk	Eberwurzel	12097301	1
Klenk	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	1781B110706	2
Klenk	Echtes Labkraut, geschn.	3921B101012	1
Klenk	Echtes Labkraut, geschn.	3921C130226	1
Klenk	Efeublätter, geschn.	B130118	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C-111011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661B110916	2
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661B101011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661A090318	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C111011	17
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C2004	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C130226	23
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C13026	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c130226-34343111	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C130226-32743106	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	C120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C131104	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c120802	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C120802	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	nachprüfung	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	130116	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A130116	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A130408	4
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120314	4
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-120314	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071a130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	A130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6074B100416	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	8
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A090420	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	18
Klenk	Eisenkraut, geschn.	A130923	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B110310	3
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B130611	2
Klenk	Eisenkraut, geschn.	12345	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651A070828	3
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311A120723	4
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	1911E-02142	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B110509	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B100817	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311a120723	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B130205	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	B120925	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031A130430	2
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	B120410	1
Klenk	Eschenblätter, geschn.	5111A-01491	1
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B110801	2
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	B120419	1
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	B130306	2
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011b130306	1
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B130306	4
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B120419	4
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B130306-35294110	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	6621B110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	nachprüfung	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B130306	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	pzn4266611	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-090903	1
Klenk	Flohsamen	7380A111018	2
Klenk	Flohsamen	A130128	1
Klenk	Flohsamen	A120911	1
Klenk	Flohsamen	A120109	1
Klenk	Flohsamen	7560A120330	1
Klenk	Flohsamen	7380A150520	1
Klenk	Flohsamen	7380A120911	14
Klenk	Flohsamen	7380A130128	5
Klenk	Flohsamen	7380A110317	1
Klenk	Flohsamen	7380a111018	1
Klenk	Flohsamen	7380a120109	5
Klenk	Flohsamen	7560A130418	1
Klenk	Flohsamen	7560a120330	1
Klenk	Flohsamen	7380A120109	23
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501A110301	4
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501B090417	1
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501B100428	2
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501C121105	2
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	12153309	19
Klenk	Gänseblümchen	1210a071301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Gänseblümchen	1210A120215	5
Klenk	Gänseblümchen	A130705	1
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	A110913	2
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	3551A130903	1
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	3551A110913	2
Klenk	Geißkrautenkraut, geschn.	3901C110905	1
Klenk	Geißkrautenkraut, geschn.	3901B140801	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, geschn.	B130117	1
Klenk	Gewürznelken	pzn03485222	1
Klenk	Gewürznelken	A120328	1
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	6
Klenk	Gewürznelken	1260A100617	2
Klenk	Gewürznelken	1260A120328	5
Klenk	Gewürznelken	pzn3485222	1
Klenk	Gewürznelken	1260A130903	2
Klenk	Gewürznelken	PZN03485222	1
Klenk	Ginkgoblätter, geschn.	2461B111108	1
Klenk	Ginkgoblätter, geschn.	2461A100429	9
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	A110209	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	1781B110706	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A100414	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110209	5
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A-110816	1
Klenk	Gundelrebenkraut, geschn.	3991B130502	2
Klenk	Gundelrebenkraut, geschn.	3991B110304	3
Klenk	Gundelrebenkraut, geschn.	11052317	1
Klenk	Hagebutten	B130523	1
Klenk	Hagebutten	B111019	1
Klenk	Hagebutten	A120904	1
Klenk	Hagebutten	3613M-01542	1
Klenk	Hagebutten	2841B110317	1
Klenk	Hagebutten	A120719	1
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A-110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	3613M-01543	1
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A120102	4
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A120904	2
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A101119	2
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2841B111019	2
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	A120904	3
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A150310	1
Klenk	Hamamelisblätter, geschn.	2051B110214	1
Klenk	Hamamelisblätter, geschn.	B110214	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B130404	3
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B111110	3
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B101216	2
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	4296345	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	64111111110	1
Klenk	Heidelbeerblätter, geschn.	4042013	1
Klenk	Heidelbeerblätter, geschn.	2191N110516	5
Klenk	Heidelbeerblätter, geschn.	N110516	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	910N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N121022	8
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	N121022	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N120921	3
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N130131	11
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N110304	4
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910n110304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910A090717	2
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910n130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2010N110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910n120921	1
Klenk	Hennablätterpulver	20747A111004	1
Klenk	Hennablätterpulver	2074A111004	1
Klenk	Herzgespannkraut, geschn.	4071A-100707	1
Klenk	Heublumen	1400A120116	1
Klenk	Heublumen	A130304	1
Klenk	Heublumen	10192103	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B-110519	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B111122	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	B130205	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A130320	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	12273107	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291a111124	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120813	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120806	6
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A121120	4
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A110125	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B120605	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B091116	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, geschn.	B111201	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, geschn.	3671B111201	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, geschn.	3671A-100414	2
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A080409	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130110	3
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	2
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911a130320	2
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A121121	18
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571a1211	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571a121121	2
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A130627	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A141126	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	157A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	16061201	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	21091201	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	26061201	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	A121121	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571a121022	3
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A110125	3
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A110223	19
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A-110223	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1901211471	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1021304	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571a120215	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A130930	3
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A121022	17
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A120215	8
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	13021301	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130107	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B140408	1
Klenk	Hopfenzapfen	20071301	1
Klenk	Hopfenzapfen	4301135	1
Klenk	Hopfenzapfen	B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B-120817	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130107	6
Klenk	Hopfenzapfen	1450A110712	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	12008304	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B111004	2
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120817	11
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021C130326	9
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B120601	3
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021b121204	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B130319	6
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B140131	2
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	23121302	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	26091301	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	B130227	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	KS100061	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B111005	2
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B130227	14
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	5011301	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	8061207	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	11101202	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	14111302	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	20021301	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B121203	5
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B111111	4
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2020B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2012B120124	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120330	1
Klenk	Indische Flohsamen	20071302	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A140203	4
Klenk	Indische Flohsamen	7560A150420	3
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120828	6
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält	6951B110119	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält	6951B110822	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält,...	6954B130418	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält,...	B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält,...	6954B110801	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält,...	6954B121030	2
Klenk	Isländisches Moos, geschn.	5191A140828	1
Klenk	Jasminblüten	1460A110505	1
Klenk	Johannisbeeren, schwarze	2990A110620	1
Klenk	Johannisbeeren, schwarze	A121106	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819914	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a120604	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	20
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A121120	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	15068103	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120905	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A00819	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B150407	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6711B110606	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	106212173	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B120301	3
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B130807	3
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B130103	5
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701b120301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B120817	3
Klenk	Kamillenblüten	27111204	1
Klenk	Kamillenblüten	2310211452	1
Klenk	Kamillenblüten	16121301	1
Klenk	Kamillenblüten	14111314	1
Klenk	Kamillenblüten	129A120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A20404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A150618	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	27111209	1
Klenk	Kamillenblüten	B130415	2
Klenk	Kamillenblüten	A130516	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	3
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	14
Klenk	Kamillenblüten	1290A120620	19
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	7
Klenk	Kamillenblüten	4100113002	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A110421	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A-120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290a120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	11
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A110607	3
Klenk	Kamillenblüten	1290B140123	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B101122	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A12061	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110825	3
Klenk	Kamillenblüten	11101302	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	39
Klenk	Kamillenblüten	A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	4
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kleines Habichtskraut, geschn.	3611B11105	1
Klenk	Kleines Habichtskraut, geschn.	B111005	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A130214	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A120206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161a120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120208	2
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A101206	3
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B130820	3
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B140324	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1650A100608	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B150722	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	3951B121218	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B110915	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651b130820	2
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B121109	20
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1650A111018	2
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1650A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B110203	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B120315	5
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651b120315	1
Klenk	Koriander	2790a121023	1
Klenk	Koriander	A121023	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Koriander	2709A130129	1
Klenk	Koriander	2790A130129	1
Klenk	Koriander	2790A121023	8
Klenk	Kornblumenblüten ohne Kelch	zu erfassen	1
Klenk	Krauseminzblätter, geschn.	2171A120711	1
Klenk	Kümmel	1810A-01537	1
Klenk	Kümmel	nachprüfung	2
Klenk	Kümmel	2770A130910	1
Klenk	Kümmel	3712I-1537	1
Klenk	Kümmel	2770a120905	2
Klenk	Kümmel	2270A130521	1
Klenk	Kümmel	412091-1-P	1
Klenk	Kümmel	2770A131008	3
Klenk	Kümmel	2770A110818	8
Klenk	Kümmel	2770A120403	15
Klenk	Kümmel	2770A130521	10
Klenk	Kümmel	A120905	3
Klenk	Kümmel	5213A1537	1
Klenk	Kümmel	2770A120905	8
Klenk	Kümmel	2770A110601	15
Klenk	Lapachorinde, geschn.	13298302	1
Klenk	Lärchenschwamm	1061a120312	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A120803	3
Klenk	Lavendelblüten	1137903	1
Klenk	Lavendelblüten	1488B130111	2
Klenk	Lavendelblüten	1489A120919	6
Klenk	Lavendelblüten	1489A1209019	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A1203	1
Klenk	Lavendelblüten	1802211462	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A100125	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A111201	2
Klenk	Lavendelblüten	313U-01462	1
Klenk	Lavendelblüten	1488B130604	5
Klenk	Leinsamen	7307A-130722	1
Klenk	Leinsamen	7307A130110	16
Klenk	Leinsamen	7307A131021	1
Klenk	Leinsamen	7307A131104	12
Klenk	Leinsamen	7300a130110	1
Klenk	Leinsamen	5615003	1
Klenk	Leinsamen	7300A111107	6
Klenk	Leinsamen	7300A100705	2
Klenk	Leinsamen	1913Q-02240	1
Klenk	Leinsamen	7300A130110	9
Klenk	Leinsamen	7300A130722	7
Klenk	Leinsamen	7307A121212	2
Klenk	Leinsamen	7307A130722	7
Klenk	Leinsamen	7307A150710	3
Klenk	Leinsamen	737A130722	1
Klenk	Leinsamen	7307A130124	2
Klenk	Leinsamen	7308A130110	5
Klenk	Leinsamen	7308A111107	5
Klenk	Leinsamen	7308A100705	1
Klenk	Leinsamen	7307A141201	5
Klenk	Leinsamen	7307A140605	1
Klenk	Leinsamen	7307A140526	1
Klenk	Leinsamen	7397A140605	1
Klenk	Leinsamen	7307a131104	1
Klenk	Leinsamen	7307a111107	1
Klenk	Leinsamen	2002285	1
Klenk	Leinsamen	903312240	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Leinsamen	7307A-130110	1
Klenk	Leinsamen	1910212240	1
Klenk	Leinsamen	A130110	1
Klenk	Leinsamen	7500A140556	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	B110228	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371A080508	4
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	B121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371b121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371B-121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371B121029	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B121105	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611b121105	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	Pr.Nr.4411A-01474	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130905	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B111011	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130307	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B131220	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611a121120	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130905	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130307	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611A121120	10
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B110421	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B11011	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611A12110	1
Klenk	Lorbeerblätter	B110809	1
Klenk	Lorbeerblätter, geschn.	B110809	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611A110104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B160613	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611b110929	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B110929	3
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B1104104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B-120620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B420620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B130314	4
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B110104	6
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B-131206	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A141027	2
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6101202	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A120208	10
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A110420	5
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A140114	4
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621B151029	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A140114	2
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	4513A-07035	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	A120606	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A120606	21
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621N130813	7
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331B111205	2
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331A120813	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	A120312	1
Klenk	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	2
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A081204	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	A110411	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	A101025	2
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A101025	16
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881a101025	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	12345678	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A091119	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B10529	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B110420	4
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B130225	4
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B120529	7
Klenk	Malvenblätter, geschn.	B130225	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B100408	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120427	11
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120508	6
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B130829	2
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B110207	2
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B-120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b110207	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1910211464	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	150B111215	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A140210	3
Klenk	Manna, geschn.	5221A150107	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A120509	9
Klenk	Manna, geschn.	5221A110314	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120725	3
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A130219	2
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A132019	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	6621A120606	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120207	2
Klenk	Mariendistelfrüchte	70180A120725	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	B110728	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	11041310	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701B110610	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701A100916	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701A111207	12
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701a111207	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701B111117	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701B130318	6
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	913E-01627	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	2011402	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A-101102	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A120821	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	27091201	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121206	3
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A110818	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A120718	16
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161a111207	2
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2807211503	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A151209	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121029	6
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121009/PN:1198	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A101216	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121009	15
Klenk	Melissenblätter, geschn.	111207	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A110207	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A111207	20
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a130307	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A720507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A110816	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4961A120419	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122	11
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120419	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A-120507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	603211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120507	3
Klenk	Mistelkraut, geschn.	110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	1512211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122-35454110	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a121122	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A130307	7
Klenk	Mistelkraut, geschn.	2901311695	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A110614	2
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N150121	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A110614	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	12274007	3
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	A130304	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325a120903	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A120903	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A130304	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A130515	1
Klenk	Mutterkraut, geschn.	4831B110819	2
Klenk	Myrrhe	3351A130902	1
Klenk	Myrrhe	3351A121004	1
Klenk	Myrrhe	3351A120514	1
Klenk	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	1301005-01	1
Klenk	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12d11-n02	1
Klenk	Nelkenwurzkräut, geschn.	3931B080714	2
Klenk	Odermennigkräut, geschn.	3481C120508	1
Klenk	Ölbaumbblätter	2211B130425	1
Klenk	Ölbaumbblätter	2211B131025	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	B110718	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B110718	9
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	221B121112	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	17121304	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	B121112	3
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B121112	14
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B12112	1
Klenk	Pappelknospen	3260A120828	1
Klenk	Passionsblumenkräut, geschn.	A120329	2
Klenk	Passionsblumenkräut, geschn.	4231A-110913	1
Klenk	Passionsblumenkräut, geschn.	4231A120329	2
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A09120	1
Klenk	Petersilienfrüchte	nachprüfung	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A130320	6
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A120913	38
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A121009	6
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A130806	8
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	4513E1503	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161a121029	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	4113Q1505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	A121009	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	A130806	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	CH. 2161B080818	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161B140321	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A-121206	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2183A120913	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	1001311505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	312172/3	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A101013	9
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A110512	9
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A100323	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A-101013	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A-120913	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B130717	9
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181a120913	3
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	1913A-01505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	1209211505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A121206	14
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A13020	1
Klenk	Pfingstrosenwurzel, geschn.	6421B120327	1
Klenk	Pfingstrosenwurzel, geschn.	B110916	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	3613m-01445	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	1201B110809	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	1201B120822	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ...	3613M-01531	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ...	511B110321	2
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ...	274240	3
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ...	531A091125	1
Klenk	Preiselbeerblätter, geschn.	2431B101006	2
Klenk	Primelwurzel, geschn.	6461A100511	1
Klenk	Primelwurzel, geschn.	B130218	3
Klenk	Queckenwurzelstock, geschn.	6781N111019	1
Klenk	Quendekraut, geschn.	4501A120813	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A100707	3
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A120207	1
Klenk	Rhabarberwurzel, geschn.	6891B111118	1
Klenk	Rhabarberwurzel, geschn.	7761B130514	2
Klenk	Ringelblumenblüten ohne Kelch	C120321	1
Klenk	Ringelblumenblüten ohne Kelch	1250A110511	1
Klenk	Ringelblumenblüten ohne Kelch	1241B120312	1
Klenk	Ringelblumenblüten ohne Kelch	1241B130517	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B110118	2
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	B130517	2
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	112211448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1240A110418	2
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241N151209	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B130927	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B140211	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B150902	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	204311448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	3013E1448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	2000234	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B160530	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B120419	3
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B130321	5
Klenk	Rosenblüten	1561A121016	1
Klenk	Rosenblütenblätter, geschn.	1561B101210	3
Klenk	Rosenblütenblätter, geschn.	1561A110404	1
Klenk	Rosenblütenblätter, geschn.	1561A121016-34023101	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A130201	28
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A100916	2
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A120224	21
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	zu erfassen	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261a120224	4
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A140910	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A131118	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261a130201	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A150622	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	61A131118	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	A130201	2
Klenk	Roskastanienblätter, geschn.	255100903	1
Klenk	Roskastanienblätter, geschn.	N130124	2
Klenk	Roskastanienblätter, geschn.	2551N130124	3
Klenk	Roskastanienblätter, geschn.	2551B111013	9
Klenk	Rotkleeblüten	811Q-07163	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A130122	14
Klenk	Rotkleeblüten	1640A110727	3
Klenk	Rotkleeblüten	7470A130311	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A120116	1
Klenk	Rotkleeblüten	nachprüfung	3
Klenk	Rotkleeblüten	1640a130122	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, geschn.	1591A110511	14
Klenk	Ruhrkrautblüten, geschn.	1591A-110511	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B12118	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B121218	2
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951-A-110621	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A130320	2
Klenk	Safran (Gewürz)	384A-120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384a120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A110608	1
Klenk	Safran in Fäden	380a130613	1
Klenk	Safran in Fäden	380a120416	1
Klenk	Safran in Fäden	380A130613	1
Klenk	Safran in Fäden	380A120416	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	21021313	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C120126	15
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2310A120403	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301a120403	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301c120126	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12026	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	C120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A100726	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	B111108	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	6561B111108	2
Klenk	Sauerampferkraut, geschn.	11165306	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A110922	2
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120726	10
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A110601	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120903	3
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120611	2
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A11124	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A111124	7
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A121018	4
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120018	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831N110218	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120529	6
Klenk	Schafgarbenblüten, gerebelt	4181A121130	1
Klenk	Schafgarbenblüten, gerebelt	1511A111129	1
Klenk	Schafgarbenblüten, gerebelt	A110816	3
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181a130513	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181a11011	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181B130709	2
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A111122	4
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A130513	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A110111	19
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A121130	14
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A101102	3
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A130710	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	A130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	15333007	1
Klenk	Schlehdornblüten	2612E-01468	1
Klenk	Schlehdornblüten, gerebelt	1150N101109	3
Klenk	Schlehdornblüten, gerebelt	1150n101109	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A-100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B100414	2
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B110314	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B110314	11
Klenk	Schlüsselblumenblüten	A111018	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B130808	6
Klenk	Schöllkraut, geschn.	4711E-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	3
Klenk	Schöllkraut, geschn.	1406111632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A110301	11
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A130904	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	nachprüfung	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A-110301	1
Klenk	Schwarze Johannisbeerblätter...	2251a110204	1
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	A130422	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A120712	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A130422	3
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A140923	1
Klenk	Schwarzer Pfeffer	A130415	2
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A120703	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	A120703	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B150903	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B110907	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120521	5
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331c130326	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331b130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C120614	7
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120403	4
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A100525	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A110207	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	B130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B130214	4
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C130326	9
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A100615	4
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A-110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A111125	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	427A111125	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	A110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4281N111121	2
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A110816	4
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A130115	7
Klenk	Steinklee kraut, geschn.	4151A120912	2
Klenk	Sternanis	2690A120809	1
Klenk	Sternanis	2690A130903	2
Klenk	Sternanis	2690A111013	3
Klenk	Sternanis	2690A101026	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Sternanis	2695B120308	1
Klenk	Sternanis	2696B111109	1
Klenk	Sternanis	B111109	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	11216103	4
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A110303	2
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	B130715	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681B130715	5
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A120806	9
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A-120806	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A140528	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870130304A	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A131002	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A111004	17
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130820	5
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6281a120611	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381111A121126	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a111004	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130820	3
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A121126	29
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120611	13
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a120611	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A140109	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130426	15
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120806	5
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a121126	1
Klenk	Süßholzwurzel, ungeschält, g. . .	6391A110421	3
Klenk	Süßholzwurzel, ungeschält, g. . .	6390A101020	1
Klenk	Süßholzwurzel, ungeschält, g. . .	6391A080905	5
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A110714	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A101206	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A121204	1
Klenk	Tang, geschn.	1051A110920	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470a080103	1
Klenk	Taubnesselblüten	nachprüfung	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080910	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A120111	4
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080103	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, geschn.	B120628	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, geschn.	3711B-111216	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, geschn.	3711B111216	2
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B130129	4
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B120508	3
Klenk	Theriak, gepulvert	12189403	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A1200111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130109	75
Klenk	Thymian, gerebelt	A130910	3
Klenk	Thymian, gerebelt	1910211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a110728	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a120111	4
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A141203	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622B110519	3
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A-120111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a130109	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130910	2
Klenk	Thymian, gerebelt	11121307	1
Klenk	Thymian, gerebelt	2902211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A120111	52
Klenk	Thymian, gerebelt	2103311688	1
Klenk	Tinnevelly-Sennesfrüchte	1041B120327	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B150825	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914b120112	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B131029	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B111013	9
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	1
Klenk	Trichloressigsäure	11294318	2
Klenk	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	A130206	2
Klenk	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	1990A130206	1
Klenk	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	12064101	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841A1101120	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841a120413	1
Klenk	Veilchenwurzel	B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	B130102	1
Klenk	Veilchenwurzel	6831B111013	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A120912	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A121120	3
Klenk	Vogelmierenkraut, geschn.	4551B090528	1
Klenk	Vogelmierenkraut, geschn.	4551b110222	1
Klenk	Wacholderbeeren	2890a101201	1
Klenk	Wacholderbeeren	A120709	2
Klenk	Wacholderbeeren	2890A120709	5
Klenk	Wacholderbeeren	2890A130513	1
Klenk	Wacholderbeeren, zerstoßen	2896B121016	7
Klenk	Waldmeisterkraut, geschn.	B090114	3
Klenk	Waldmeisterkraut, geschn.	3601B090114	1
Klenk	Waldmeisterkraut, geschn.	3601B140321	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A130410	4
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A131029	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	A130410	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A-120123	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A110816	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120906	2
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B111020	6
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120613	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	7114B120906	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711b120613	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B110128	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120307	5
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	4510I-01634	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751a120307	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751c120614	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120123	4
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A-100118	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A100118	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A090311	2
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	A130304	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221N130201	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A101202	5
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	66221A101202	1
Klenk	Weidenrinde, geschn.	811B100910	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721C110701	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721B130528	1
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721C130618	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721A120418	6
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	C120321	1
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721A120903	7
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721A101010	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	4721C2120321	2
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblü...	2512U-01641	1
Klenk	Weinlaub, geschn.	2491B100707	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A130307-35014110	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A130307-3447	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A120813-34103101	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	A130307	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	14101301	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A110620	7
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971a120215	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971a120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971a120813	2
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	28101307	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	20121302	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1972A120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A120727	12
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ...	1971A120813	21
Klenk	Weißdornblüten	1351B130819	3
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B121203	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B110818	2
Klenk	Weißer Ton	424A100819	2
Klenk	Weißer Ton	424A130507	4
Klenk	Weißer Ton	45131I01190	1
Klenk	Weißer Ton	424A130507	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	A110324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A1100324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A110324	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A121130	2
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A130927	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	610A101018	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A130708	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A130907	1
Klenk	Zitronenschalen, geschn.	A130221	2
Klenk	Zitronenschalen, geschn.	621A091016	1
Klenk	Zitronenverbenenblätter, ges...	2411B110408	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12007505	1
Klenk	Zitwerwurzelstock, geschn.	6941B110329	1
Klenk	Zitwerwurzelstock, geschn.	6941B121025	2
Koisser	Glucosaminsulfat 2 KCL	120719K371	1
Kräuter Sc	Betonienkraut, geschn.	38546	1
kräuter schulte	Enzianwurzel, geschn.	52348	1
kräuter schulte	Pomeranzenschalen, bittere, ...	51265	1
kräuter schulte	Rosenblütenblätter, geschn.	47543	1
kräuter schulte	Tormentillwurzelstock	51952	1
Kräuter Schulte	Buccoblätter	54519	1
Kräuter Schulte	China Pai Mu Tan (Weißer Tee)	52783	1
Kräuter Schulte	Cimicifugawurzelstock, geschn.	3308M-02176	1
Kräuter Schulte	Dillfrüchte	6363	1
Kräuter Schulte	Eberraute, geschn.	50870	1
Kräuter Schulte	Nelkenwurzkrut, geschn.	51737	1
Kräuter Schulte	Pu Erh Tee (Roter Tee)	52029	1
Kräuter Schulte	Queckenwurzelstock, geschn.	53016	2
Kräuter Schulte	Rotkleeblüten	53778	1
Kräuter Schulte	Schlehendornblüten, gerebelt	53233	2
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, geschn.	54524	2
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, geschn.	54977	1
Kräuter Schulte	Silberwurzkrut, geschn.	38970	1
Kräuter-Schulte	Pfefferminzblätter, geschn.	56254	1
Kräuter-Schulte	Sauerampferkrut, geschn.	55272	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kräuter-Schulte	Waldmeisterkraut, geschn.	52878	1
Kräuter-Schulte	Zitwerwurzelstock, geschn.	25713	1
Krömpke	Aluminiumkaliumsulfat	12144607	1
linnea/salficalcan	Griffonia Seed Extract	50814001	1
Lohman	Natriumsulfat-Decahydrat	1210005-02	3
Lycored	Caromix	CMXVBAF-011301	1
Magnesia/ Noweda	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	26251	3
meltem	Süßer Fenchel	türkei	1
Merck	Codeinphosphat-Hemihydrat	120765	1
Merck	Schweres basisches Bismutnit...	75419201	1
Microsin Pharmorgana	Kupferorotat-Dihydrat	565313	1
Microsin Pharmorgana	Zinkorotat-Dihydrat	0RZ00113	1
Nachprüfung	Anis	5010U-01530	1
Nachprüfung	Bockshornsamensamen, gepulvert	2412E02239	1
Nachprüfung	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281113	1
Nachprüfung	Eberraute, geschn.	3451A070919	1
Nachprüfung	Erikakraut, geschn.	5110A03224	1
Nachprüfung	Heublumen	1911E01459	1
Nachprüfung	Kaliumhydrogencarbonat	1105	1
Nachprüfung	Schwarze Johannisbeerblätter...	1003	1
Nachprüfung	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291007	1
noweda	Anis	11101201	3
noweda	Baldrianwurzel, geschn.	11103603	1
noweda	Brennnesselblätter, geschn.	10291404	1
noweda	Isländisches Moos, geschn.	zu erfassen	1
noweda	Lavendelblüten	11327904	1
noweda	Löwenzahnwurzel, geschn.	zu erfassen	1
noweda	Walnussblätter, geschn.	zu erfassen	1
noweda	Wermutkraut, geschn.	11085709	1
Noweda	Ammoniumhydrogencarbonat	11145601	3
Noweda	Andornkraut, geschn.	4141A080513	1
Noweda	Angelikawurzel	272720	2
Noweda	Angelikawurzel	12070802	1
Noweda	Angelikawurzel	38011111	2
Noweda	Anis	521103501	1
Noweda	Anis	11101203	9
Noweda	Baldrianwurzel, geschn.	11103609	6
Noweda	Bärentraubenblätter, geschn.	11213011	6
Noweda	Bärentraubenblätter, geschn.	267926	2
Noweda	Bärlappkraut, geschn.	11050001	1
Noweda	Bärlappkraut, geschn.	9378808	1
Noweda	Bentonit	11304415	1
Noweda	Bentonit	1301012-01	1
Noweda	Birkenblätter, geschn.	12193004	5
Noweda	Birkenblätter, geschn.	11189508	2
Noweda	Birkenblätter, geschn.	12193105	3
Noweda	Bitterer Fenchel	12094707	1
Noweda	Bohnenhülsen, geschn.	265670	1
Noweda	Boldoblätter, geschn.	11016507	1
Noweda	Brennnesselblätter, geschn.	10375901	5
Noweda	Brennnesselblätter, geschn.	41010712	1
Noweda	Brennnesselblätter, geschn.	262338	1
Noweda	Calciumhydrogenphosphat, gep...	11287501	2
Noweda	Dithranol	APDT/375/2012	1
Noweda	Dithranol	DT/375/2012D	3
Noweda	Eberwurzel	11198101	1
Noweda	Eibischblätter, geschn.	13199604	4
Noweda	Eichenrinde, geschn.	10348617	10
Noweda	Frauenmantelkraut, geschn.	1215301	1
Noweda	Goldrutenkraut, geschn.	11207014	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Goldrutenkraut, geschn.	11280306	4
Noweda	Haferstroh, geschn.	11280003	1
Noweda	Hagebuttenschalen, geschn.	275394	3
Noweda	Hauhechelwurzel, geschn.	11103102	1
Noweda	Hauhechelwurzel, geschn.	272831	3
Noweda	Hibiscusblüten	11036507	2
Noweda	Himbeerblätter, geschn.	12103101	11
Noweda	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036409	1
Noweda	Hopfenzapfen	12008313	1
Noweda	Hopfenzapfen	274725	1
Noweda	Indische Flohsamen	7560A110125	1
Noweda	Isländisches Moos, geschn.	11101602	1
Noweda	Johanniskraut, geschn.	11185608	11
Noweda	Kaliumhydrogencarbonat	1004019-01	1
Noweda	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B120427	5
Noweda	Kamillenblüten	11169603	2
Noweda	Kamillenblüten	12111903	2
Noweda	Kap-Aloe, gepulvert	11132104	1
Noweda	Koriander	13010302	4
Noweda	Koriander	12080902	1
Noweda	Kümmel, zerstoßen	12116904	3
Noweda	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	11F21-N03	1
Noweda	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydr...	12B09-N10	1
Noweda	Lindenblüten, geschn.	12170702	3
Noweda	Lindenblüten, geschn.	10273608	3
Noweda	Lorbeerblätter	12299101	2
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11217101	1
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030305	3
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	521101126	1
Noweda	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11H01-N03	1
Noweda	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11H29-N02	3
Noweda	Manna, gepulvert	11170102	1
Noweda	Manna, geschn.	5221A110817	2
Noweda	Mariendistelkraut, geschn.	10315905	1
Noweda	Melissenblätter, geschn.	10310913	1
Noweda	Molekulardestilliertes Glyce...	11160010	1
Noweda	Mönchspfefferfrüchte	12016902	2
Noweda	Natriumhydrogencarbonat, gep...	11197801	1
Noweda	Nystatin	1207009-01	8
Noweda	Odermennigkraut, geschn.	9300106	1
Noweda	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B101213	1
Noweda	Passionsblumenkraut, geschn.	10079510	1
Noweda	Petersilienfrüchte	7370A091120	5
Noweda	Pfefferminzblätter, geschn.	2911U-01505	1
Noweda	Pfefferminzblätter, geschn.	11294411	2
Noweda	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	11049211	1
Noweda	Prednisolon 1:10 Verreibung ...	11L13-N06	1
Noweda	Primelwurzel, geschn.	12064504	7
Noweda	Rhabarberwurzel, geschn.	6891B100421	1
Noweda	Ringelblumenblüten, geschn.	268876	1
Noweda	Roskastanienblätter, geschn.	11063502	2
Noweda	Roskastanienblätter, geschn.	11063501	1
Noweda	Salbeiblätter, geschn.	11056119	2
Noweda	Salbeiblätter, geschn.	11347511	9
Noweda	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375511	1
Noweda	Schachtelhalmkraut, geschn.	11021904	3
Noweda	Schafgarbenkraut, geschn.	12378603	1
Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350204	4
Noweda	Sennesblätter, geschn.	11277305	2
Noweda	Spitzwegerichblätter, geschn.	251029	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315712	4
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	70226/1	1
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	521200852	1
Noweda	Tausendgüldenkraut, geschn.	10104012	2
Noweda	Theriak, gepulvert	11082404	1
Noweda	Thymian, gerebelt	11345007	5
Noweda	Thymian, gerebelt	521303908	1
Noweda	Thymian, gerebelt	11345002	4
Noweda	Thymian, gerebelt	11345014	15
Noweda	Tonkabohnen	1040A111026	1
Noweda	Tragant, gepulvert	11128910	1
Noweda	Tragant, gepulvert	12108807	1
Noweda	Turnera-diffusa-kraut, geschn.	200151	1
Noweda	Vogelknöterichkraut, geschn.	12295704	5
Noweda	Wacholderbeeren	2890A101201	5
Noweda	Wacholderbeeren	521101635	1
Noweda	Walnussblätter, geschn.	10050414	1
Noweda	Walnussblätter, geschn.	10050416	2
Noweda	Weidenrinde, geschn.	4609A-01305	1
Noweda	Weidenröschenkraut, kleinblü...	10326106	3
Noweda	Weißdornblätter mit Blüten, ...	10273515	6
Noweda	Weißdornblätter mit Blüten, ...	11366001	2
Noweda	Zitwerwurzelstock, geschn.	11091605	4
Otto Fischer GmbH	Natriumhydrogencarbonat, gep...	6521021	1
Phagron/Ph	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11I23-N06	1
Pharmachem.Pößneck/Phoe...	Amfetaminsulfat	13G08-N11	4
Pharmorgana	Caromix	cmx-PL101112	1
Pharmorgana	Kupferorotat-Dihydrat	CH-565313	1
Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	11/23-N06	4
Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	13D22-N09	31
Phoenix	Bockshornsamen	11313206	4
Phoenix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120104	1
Phoenix	Goldrutenkraut, geschn.	265283	2
Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	10136409	1
Phoenix	Kaliumhydrogencarbonat	12141915	4
Phoenix	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12L10-N07	14
Phoenix	Manna, geschn.	522A120509	1
Phoenix	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13B18-N03	1
Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	231C130326	1
Phoenix	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076301	2
Phoenix	Wacholderbeeren	zu erfassen	1
Phoenix	Zitwerwurzelstock, geschn.	13010104	2
PHOENIX 19.05.2014	Schwarzer Pfeffer	13221105	1
Phoenix 23.11.12	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288801	9
Phoenix 27.03.2012	Leinsamen	11177302	1
Phoenix am 03.12.2010	Bärentraubenblätter, geschn.	4910B-1518	1
PHOENIX am 08.06.2012	Beifußkraut, geschn.	12016703	1
Phoenix am 11.06.2012	Salbeiblätter, geschn.	2301A110204	11
PHOENIX am 14.05.2012	Artischockenblätter, geschn.	11151905	1
Phoenix am 30.01.2013	Kamillenblüten	1290A	1
Phoenix, 04.09.2012	Brennnesselblätter, geschn.	12195002	4
Phoenix, 13.09.2012	Thymian, gerebelt	44622A120111	1
Phonix	Leinsamen	13296703	3
Phönix	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	12/27-N01	7
Phönix	Aluminiumkaliumsulfat	110804902	1
Phönix	Aluminiumkaliumsulfat	14263801	1
Phönix	Amfetaminsulfat	13B11N04	1
Phönix	Anis	13037803	1
Phönix	Besenginsterkraut, geschn.	12358801	2
Phönix	Birkenblätter, geschn.	1901120802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Bitterer Fenchel	15006501	1
Phönix	Ehrenpreiskraut, geschn.	13089201	3
Phönix	Eichenrinde, geschn.	10348609	3
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	269197	2
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120315	8
Phönix	Gänsefingerkraut, geschn.	11328107	5
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Hagebutten	10281021	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Huflattichblätter, geschn.	278296	2
Phönix	Kamillenblüten	1300A120426	1
Phönix	Kreatin	mysjhskeu	1
Phönix	Leinsamen	7307A111107	12
Phönix	Lindenblüten, geschn.	1611A12120	1
Phönix	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	6611B110131	2
Phönix	Melissenblätter, geschn.	2161A150324	1
Phönix	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036904	2
Phönix	Natriumhydrogencarbonat, gep...	13390515	1
Phönix	Natriumhydrogencarbonat, gep...	206027	2
Phönix	Natriummonohydrogenphosphat-...	1302800,	1
Phönix	Natriummonohydrogenphosphat-...	13028101	1
Phönix	Nystatin	12017005	3
Phönix	Orthosiphonblätter, geschn.	12225701	1
Phönix	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A141016	1
Phönix	Rhabarberwurzel, geschn.	12211905	5
Phönix	Ringelblumenblüten ohne Kelch	13235503	2
Phönix	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288807	2
Phönix	Schafgarbenkraut, geschn.	13029103	16
Phönix	Schafgarbenkraut, geschn.	1237962	1
Phönix	Steinklee kraut, geschn.	1237903	1
Phönix	Süßholzwurzel, ungeschält, g...	276425	1
Phönix	Talkum	10148805Retest	1
Phönix	Tausendgüldenkraut, geschn.	11093612	2
Phönix	Wacholderbeeren	13020903	1
Phönix	Wermutkraut, geschn.	12355806	3
Phönix	Ysopkraut, geschn.	11374306	1
Phönix	Zimtrinde, Stangen	610A130927	1
Phönix	Aluminiumkaliumsulfat	13356108	1
Phönix 04.03.13	Seifenwurzel, rot, geschn.	6561B111108	1
Phönix 05.10.2012	Ringelblumenblüten, geschn.	121005	1
Phönix 05.10.2012	Walnussblätter, geschn.	121005	1
Phönix 08.08.2012	Kümmel	1103213	1
Phönix 10.01.2014	Sennesblätter, geschn.	13136707	1
Phönix 10.07.2013	Beifußkraut, geschn.	12016711	3
Phönix 12.10.13	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368906	2
Phönix 18.10.2013	Natriumdihydrogenphosphat-Di...	12198512	1
phönix 22.01.2013	Schafgarbenkraut, geschn.	271873	1
Phönix 23.08.2012	Bärentraubenblätter, geschn.	23910B120314	1
phönix 24.08.13	Pomeranzenschalen, bittere, ...	511B120830	2
Phönix 24.09.2012	Mistelkraut, geschn.	120924	1
Phönix 24.12.12	Baldrianwurzel, geschn.	zu erfassen	1
Phönix 27.03.2013	Calciumchlorid-Dihydrat	1107010-02	1
Phönix 31.10.12	Passionsblumenkraut, geschn.	12031701	2
Phönix Gotha	Eberwurzel	6191B111205	1
Phönix Gotha	Geißrautenkraut, geschn.	11307905	1
Phönix Gotha	Majorankraut, gerebelt	11212709	1
Phönix Gotha	Natriummonohydrogenphosphat-...	zu erfassen	1
Phönix Gotha	Natriumthiosulfat Pentahydrat	10E07-N13	1
Phönix Gotha	Nystatin	4014941	1
phönix, 13.06.2012	Calciumchlorid-Dihydrat	11230918	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix, 14.01.2013	Hopfenzapfen	130114	1
Phönix, 15.01.2013	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1
Phönix/	Frauenmantelkraut, geschn.	14066009	2
Phönix/	Johanniskraut, geschn.	14065707	1
Phönix/Euro	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1208025-01	2
Purren Apotheke	Schweres basisches Bismutnit...	11H31-N06	1
Richter	Alantwurzel, geschn.	P158683	1
Richter	Beifußkraut, geschn.	b200112	1
Richter	Enzianwurzel, geschn.	P200907	1
Richter	Gundelrebenkraut, geschn.	s99/09	1
Richter	Lungenkraut, geschn.	P195884	1
Richter	Maisgriffel, geschn.	B189316	1
Richter	Tormentillwurzelstock	P209904	1
Safic	Amygdalin	12121302	1
Safic Alcan	Amygdalin	150117	1
SAFICALCAN	Amygdalin	Test3.3.14	1
SAFICALCAN	Amygdalin	13041202/1.Tonne	1
SAFICALCAN	Amygdalin	BatchATA08041002	1
SAFICALCAN	Amygdalin	120141701	1
SAFICALCAN	Amygdalin	13041202/2.Tonne	1
SAFICALCAN	Dimercaptobernsteinsäure	20140618	1
SAFICALCAN	Glycyrrhizinsäure	11592	1
Safic-Alcan Deutschland...	Amygdalin	17937-AA/1	1
Safic-Alcan Deutschland...	Amygdalin	18012-AD/1	1
Salfic-Alcan	Amygdalin	BAE-150610	2
Salfic-Alcan	Amygdalin	NSMPK06211-BAE	1
sanacorp	Anis	15398602	2
sanacorp	Artischockenblätter, geschn.	12173301	1
sanacorp	Bittersüßstengel, geschn.	9354603	1
sanacorp	Brennnesselblätter, geschn.	12184705	1
sanacorp	Eisenkraut, geschn.	12188201	1
sanacorp	Hagebutten	10281015	1
sanacorp	Hirtentäschelkraut, geschn.	11010505	1
sanacorp	Kalmuswurzelstock, geschält	12295901	1
sanacorp	Königskerzenblüten, geschn.	11020706	1
sanacorp	Kümmel	2656259	1
sanacorp	Löwenzahnkraut mit Wurzel, g...	11030310	1
sanacorp	Maisgriffel, geschn.	10034711	1
sanacorp	Majorankraut, gerebelt	11212701	1
sanacorp	Malvenblüten, geschn.	10357906	1
sanacorp	Ringelblumenblüten, geschn.	12221705	3
sanacorp	Rosenblütenblätter, geschn.	10306512	1
sanacorp	Rosmarinblätter, geschn.	12221705	1
sanacorp	Steinkleekraut, geschn.	10335409	1
sanacorp	Süßholzwurzel, geschält	11351913	1
Sanacorp	Aluminiumchlorid-Hexahydrat,...	1210014-02	21
Sanacorp	Beifußkraut, geschn.	12382705	1
Sanacorp	Betonienkraut, geschn.	13048903	4
Sanacorp	Brennnesselwurzel, geschn.	11265001	2
Sanacorp	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	12343103	1
Sanacorp	Echtes Labkraut, geschn.	12369003	6
Sanacorp	Geißkrautenkraut, geschn.	12017911	1
Sanacorp	Heidelbeerblätter, geschn.	2191A130410	1
Sanacorp	Hibiscusblüten	12267508	2
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13038001	7
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13101604	2
Sanacorp	Kaliumhydroxid	12382606	1
Sanacorp	Kamillenblüten	1300A120725	2
Sanacorp	Kümmel	zu erfassen	2
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12171913	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12344806	2
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274006	3
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274008	2
Sanacorp	Mutterkraut, geschn.	12380201	3
Sanacorp	Natriumhydrogencarbonat, gep...	12D11-N02	15
Sanacorp	Natriummonohydrogenphosphat-...	12345013	3
Sanacorp	Schwarze Johannisbeerblätter...	2251A110204	2
Sanacorp	Sennesblätter, geschn.	13136701	2
Sanacorp	Stiefmütterchenkraut, geschn.	278106	1
Sanacorp	Tang, geschn.	11351105	1
Sanacorp	Tormentillwurzelstock	12040712	3
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	13336101	6
Sanacorp	Zimtrinde, Stangen	13231601	1
Sigma-Aldrich	Natriumbutyrat	Lot .091M-5302V	1
Sigma-Aldrich	Natriumpropionat	SLBK5249V	1
Sino Phyto	Hagebuttenschalen, geschn.	1290142	1
Sino Phyto	Myrrhe	90001070	1
Spangro/gepepharm	Bitterer Fenchel	15007602	1
Spangropharm	Kamillenblüten	11169606	2
Spangropharm	Mistelkraut, geschn.	10273408	1
Stefes	Tocomax 20%	30613	1
Stefes	Tocomax 20%	111013	1
stumpf	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301c012-277804	1
Synopharm am 10.09.2012	Methadonhydrochlorid	12B21-No3	1
Testmessung	Amygdalin	13041202	1
Testmessung	Amygdalin	13011101	1
Testmessung	Amygdalin	13041201	3
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	PH10051	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	56047	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	44
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67043	7
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	14384	2
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	260EXP1016	1
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	33299	1
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	7664	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	2
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67049	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	2
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	2
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	2
unbekannt	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	unbekannt	1
Unisa	Inositol Hexanicotinat	22901	1
Unisan	D-Ribose	JXCZSJ13D-013	2
vedono	Anis, gepulvert	11306208	1
vedono	Hibiscusblüten	12007313	1
vedono	Quendelkraut, geschn.	11374807	2
vedono	Rhabarberwurzel, geschn.	12211907	6
vedono	Weihrauch-Granulat	12120009	5
vedono	Weihrauch-Granulat	12120012	1
vedono	Zitwerwurzelstock, geschn.	13010106	3
Weltecke	Mädesüßkraut, geschn.	67010413	1
Weltecke	Thymian, gerebelt	67101212	1
Weltecke / GEHE	Schlüsselblumenblüten	63011112	1
Wolf	Anis	B-671	2
Wolf	Anis	L401F292b	4
Wolf	Anis	215346	1
Wolf	Anis	B216346	16
Wolf	Anis	L401F1413	1
Wolf	Anis	B671	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wolf	Anis	216346	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-682	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B492	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-362	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B382	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-493	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B362	2
Wolf	Bitterer Fenchel	B-492	5
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	P234605	9
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	B-821	1
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	B821	1
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	zu erfassen	1
Wolf	Dillfrüchte	L30057	5
Wolf	Dillfrüchte	23622	6
Wolf	Dillfrüchte	E-501	1
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	p931	1
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	23187	4
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	E-822	1
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	B-698	2
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P201727	19
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	B-457	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P222676	1
Wolf	Hirtentäschelkraut, geschn.	B449	2
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	E-738	1
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	B-810	1
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	22749	2
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	22765	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-424	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-455	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	19468	2
Wolf	Kamillenblüten	23242	1
Wolf	Kümmel	B-224	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	22094	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	P232243	9
Wolf	Majorankraut, gerebelt	163516	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	B163516	6
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	P221379	7
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B243	1
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B-725	2
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B725	1
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B-185	5
Wolf	Ringelblumenblüten ohne Kelch	23342	1
Wolf	Salbeiblätter, geschn.	B735	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, geschn.	B233885	2
Wolf	Schachtelhalmkraut, geschn.	21879	2
Wolf	Schafgarbenkraut, geschn.	230010	1
Wolf	Schafgarbenkraut, geschn.	B230010	9
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F171b	3
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F1713	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	207204	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	20720	8
Wolf	Schwarzkümmelsamen	zu erfassen	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	B-471	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L310F141b	6
Wolf	Zitronengras, geschn.	B654	1
Wolf	Zitronenverbenaenblätter, ges...	E-587	1
Wolf	Zitronenverbenaenblätter, ges...	B-312	1
Wolf	Zitronenverbenaenblätter, ges...	23635	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Xi'An Chongxin Natural ... 10.2011	Amygdalin	13031401	1
	Anis	10247201	1
	Enzianwurzel, gepulvert	130063	1
	Gänsefingerkraut, geschn.	130849	1
	Gänsefingerkraut, geschn.	711M-01619	1
	Himbeerblätter, geschn.	130849	1
	Isländisches Moos, geschn.	4711E-01774	1
	Mädesüßkraut, geschn.	130849	1
	Mädesüßkraut, geschn.	1511M-01685	1
	Melissenblätter, geschn.	131146	1
	Pomeranzenblüten (Blütenblät...	2011A-01445	1
	Quendelkraut, geschn.	131023	1
	Quendelkraut, geschn.	130685	1
	Ringelblumenblüten ohne Kelch	1241130321	1
21.08.2013	Schöllkraut, geschn.	810I-01632	1
5N Plus Lübeck GmbH/ No...	Schweres basisches Bismutnit...	12146908	1
	Steinklee Kraut, geschn.	811Q-01664	1
	Vogelmierenkraut, geschn.	2011A-01686	1
	Wegwartekraut, geschn.	4411I-01634	1
1351 B 111207	Weißdornblüten	1351B111207	4

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).

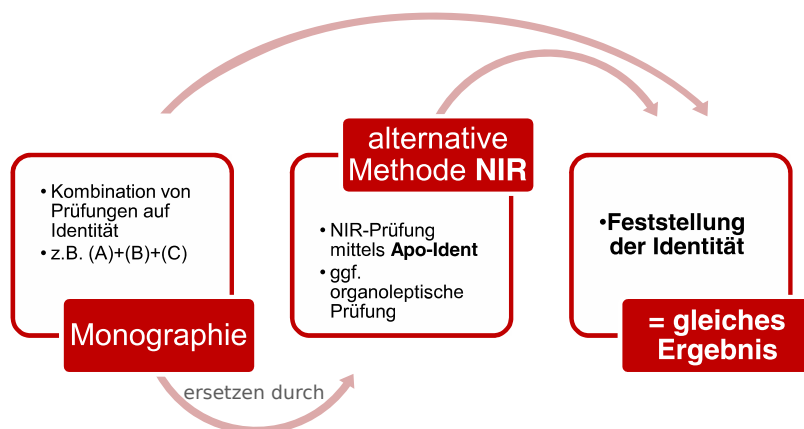


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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 ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (R,S)-Epinephrinhydrochlorid, [1535](#)
3,4-Diaminopyridin, [1539](#)
3,4-Diaminopyridinum, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [1543](#)
5-Fluorouracil, [1547](#)
5-Fluorouracilum, *siehe* [5-Fluorouracil](#)
8-Chinolinolsulfat Monohydrat, *siehe* [Chinolinolsulfate](#)
- Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe* [Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi](#)
Acetylcystein, [25](#)
Acetylcysteinum, *siehe* [Acetylcystein](#)
Acetylsalicylsäure, [29](#)
Aciclovir, [33](#)
Aciclovirum, *siehe* [Aciclovir](#)
Acidum acetylsalicylicum, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum, *siehe* [5-Aminolevulinsäurehydrochlorid](#)
Acidum ascorbinicum, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
Acidum benzoicum, *siehe* [Benzoessäure](#)
Acidum boricum, *siehe* [Borsäure](#)
Acidum citricum anhydricum, *siehe* [Citronensäure, wasserfreie](#)
Acidum citricum monohydricum, *siehe* [Citronensäure-Monohydrat](#)
Acidum folicum, *siehe* [Folsäure](#)
Acidum fusidicum, *siehe* [Fusidinsäure](#)
Acidum glutaminicum, *siehe* [Glutaminsäure](#)
Acidum nicotinicum, *siehe* [Nicotinsäure](#)
Acidum oxalicum cryst., *siehe* [Oxalsäure](#)
Acidum salicylicum, *siehe* [Salicylsäure](#)
Acidum sorbicum, *siehe* [Sorbinsäure](#)
Acidum stearicum, *siehe* [Stearinsäure](#) [50](#)
Acidum tartaricum, *siehe* [Weinsäure](#)
Acidum tranexamicum, *siehe* [Tranexamsäure](#)
Acidum-(L)-malicum, *siehe* [L-Äpfelsäure](#)
Adeps solidus, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Adeps solidus (601), *siehe* [Hartfett \(601\)](#)
Adeps solidus W35, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Adrenalini tartras, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
Adrenalinum racemici hydrochloridum, *siehe* [\(R,S\)-Epinephrinhydrochlorid](#)
Aescin, [37](#)
Aescinum, *siehe* [Aescin](#)
Albendazol, [41](#)
Albendazolum, *siehe* [Albendazol](#)
Alcohol cetylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcoholes emulsificantes nonionici, *siehe* [Nichtionische emulgierende Alkohole](#)
Alcoholes lanae, *siehe* [Wollwachsalkohole](#)
Alfatradiol, [45](#)
Alfatradiolum, *siehe* [Alfatradiol](#)
Allantoin, [51](#)
Allantoinum, *siehe* [Allantoin](#)
Allopurinol, [55](#)
Allopurinolum, *siehe* [Allopurinol](#)
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat, [59](#)
alpha-Tocopherolum aceticum siccatum, *siehe* [alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat](#)
Ambroxolhydrochlorid, [63](#)
Ambroxoli hydrochloridum, *siehe* [Ambroxolhydrochlorid](#)
Amiloridhydrochlorid, [67](#)
Amiloridi hydrochloridum, *siehe* [Amiloridhydrochlorid](#)
Amphotericin B, [71](#)
Amphotericinum B, *siehe* [Amphotericin B](#)
Amylum Maydis, *siehe* [Stärke](#)
Amylum oryzae, *siehe* [Stärke](#)
Amylum Solani, *siehe* [Stärke](#)
Amylum tritici, *siehe* [Stärke](#)
Aneurinum hydrochloricum, *siehe* [Thiaminchloridhydrochlorid](#)
Arginin, [75](#)
Argininhydrochlorid, [79](#)
Arginini hydrochloridum, *siehe* [Argininhydrochlorid](#)
Argininum, *siehe* [Arginin](#)
Ascorbinsäure, [83](#)
Ascorbylis palmitas, *siehe* [Palmitoylascorbinsäure](#)
Atropini sulfas, *siehe* [Atropinsulfat](#)
Atropinsulfat, [87](#)
- Bacitracin, [91](#)
Bacitracinum, *siehe* [Bacitracin](#)
Beclometasondipropionat, wasserfreies, [95](#)
Beclometasoni dipropionas anhydricus, *siehe* [Beclometasondipropionat, wasserfreies](#)
Benzocain, [99](#)
Benzocainum, *siehe* [Benzocain](#)
Benzoessäure, [103](#)
Benzydaminhydrochlorid, [107](#)

- Benzydamini hydrochloridum, *siehe* [Benzydaminhydrochlorid](#)
- Betain-Monohydrat, [115](#)
- Betainhydrochlorid, [111](#)
- Betaini hydrochloridum, *siehe* [Betainhydrochlorid](#)
- Betainum monohydricum, *siehe* [Betain-Monohydrat](#)
- Betamethason, mikronisiert, [119](#)
- Betamethasondipropionat, mikronisiert, [123](#)
- Betamethasoni dipropionas micronisatum, *siehe* [Betamethasondipropionat, mikronisiert](#)
- Betamethasoni valeras, *siehe* [Betamethasonvalerat](#)
- Betamethasonum, micronisatum, *siehe* [Betamethason, mikronisiert](#)
- Betamethasonvalerat, [129](#)
- Bifonazol, [137](#)
- Bifonazolum, *siehe* [Bifonazol](#)
- Biotin, [141](#)
- Biotinum, *siehe* [Biotin](#)
- Bismutgallat, basisches, [145](#)
- Bismuthi subgallas, *siehe* [Bismutgallat, basisches](#)
- Borax, *siehe* [Natriumtetraborat](#)
- Borsäure, [151](#)
- Budesonid, mikronisiert, [155](#)
- Budesonidum micronisatum, *siehe* [Budesonid, mikronisiert](#)
- Butylhydroxytoluenum, *siehe* [Butylhydroxytoluol](#)
- Butylhydroxytoluol, [159](#)
- Butylscopolaminiumbromid, [163](#)
- Calcii ascorbinicum, *siehe* [Calciumascorbat](#)
- Calcii citras tetrahydricus, *siehe* [Calciumcitrat-Tetrahydrat](#)
- Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat-Calcium](#)
- Calcii gluconas, *siehe* [Calciumgluconat](#)
- Calcii glycerophosphas, *siehe* [Calciumglycerophosphat](#)
- Calcii lactas pentahydricus, *siehe* [Calciumlactat-Pentahydrat](#)
- Calcii oroticum, *siehe* [Calciumorotat-Dihydrat](#)
- Calcii panthothenicum, *siehe* [Calciumpantothenat](#)
- Calciumascorbat, [167](#)
- Calciumcitrat-Tetrahydrat, [171](#)
- Calciumgluconat, [177](#)
- Calciumglycerophosphat, [181](#)
- Calciumlactat-Pentahydrat, [185](#)
- Calciumorotat-Dihydrat, [189](#)
- Calciumpantothenat, [193](#)
- Camphora, *siehe* [Kampfer](#)
- Capsaicin, natürlich, [197](#)
- Capsaicinoida, *siehe* [Capsaicin, natürlich](#)
- Captopril, [201](#)
- Captoprilum, *siehe* [Captopril](#)
- Carbamidum, *siehe* [Harnstoff](#)
- Carbomer 35000 / 50000, [205](#)
- Carmellose-Natrium (400/450/500/600/1600 mPa · s), [211](#)
- Carmellosum natricum (400/450/500/600/1600 mPa · s), *siehe* [Carmellose-Natrium \(400/450/500/600/1600 mPa · s\)](#)
- Cellulose, mikrokristallin, [215](#)
- Cellulosum microcristallinum, *siehe* [Cellulose, mikrokristallin](#)
- Cera alba, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cera flava, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetylalkohol, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Cetylis palmitas 15, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetylpalmitat 15, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetylstearylalkohol, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Cetylstearylalkohole, [219](#)
- Chinidini sulfas, *siehe* [Chinidinsulfatdihydrat](#)
- Chinidinsulfatdihydrat, [227](#)
- Chininhydrochlorid, [231](#)
- Chinini hydrochloridum, *siehe* [Chininhydrochlorid](#)
- Chinini sulfas, *siehe* [Chininsulfat Dihydrat](#)
- Chininsulfat Dihydrat, [235](#)
- Chinolingelb, [239](#)
- Chinolini et kalii sulfas, *siehe* [Chinolinolsulfate](#)
- Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, *siehe* [Chinolinolsulfate](#)
- Chinolinolsulfate, [243](#)
- Chloralhydrat, [247](#)
- Chlorali hydras, *siehe* [Chloralhydrat](#)
- Chloramphenicol, [251](#)
- Chloramphenicolum, *siehe* [Chloramphenicol](#)
- Chlorhexidindiacetat, [257](#)
- Chlorhexidindihydrochlorid, [261](#)
- Chlorhexidini acetat, *siehe* [Chlorhexidindiacetat](#)
- Chlorhexidini dihydrochloridum, *siehe* [Chlorhexidindihydrochlorid](#)
- Chlorocresol, [265](#)
- Chlorocresolum, *siehe* [Chlorocresol](#)
- Chlortetracyclinhydrochlorid, [269](#)
- Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
- Cholecalciferolum pulveratum, *siehe* [Colecalciferol-Trockenkonzentrat](#)
- Cholesterol, [273](#)
- Cholesterolum, *siehe* [Cholesterol](#)
- Cholinchlorid, [277](#)
- Cholinhydrogentartrat, [281](#)

- Cholinii chloridum, *siehe* [Cholinchlorid](#)
 Cholinium bitartaricum, *siehe* [Cholinhydrogentartrat](#)
 Chromhefe 0,2%, *siehe* [Hefen](#)
 Ciclopirox olaminum, *siehe* [Ciclopirox-Olamin](#)
 Ciclopirox-Olamin, 285
 Ciclosporin, 289
 Ciclosporinum, *siehe* [Ciclosporin](#)
 Cinchocainhydrochlorid, 293
 Cinchocaini hydrochloridum, *siehe* [Cinchocainhydrochlorid](#)
 Cinnarizin, 297
 Cinnarizinum, *siehe* [Cinnarizin](#)
 Ciprofloxacinhydrochlorid, 301
 Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe* [Ciprofloxacinhydrochlorid](#)
 Citronensäure, wasserfreie, 305
 Citronensäure-Monohydrat, 315
 Citrullin, 319
 Citrullinum, *siehe* [Citrullin](#)
 Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, 323
 Clindamycinhydrochlorid, 327
 Clindamycini hydrochloridum, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
 Clindamycini phosphas, *siehe* [Clindamycin-2-dihydrogenphosphat](#)
 Clioquinol, 331
 Clioquinolum, *siehe* [Clioquinol](#)
 Clobetasoli propionas, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
 Clobetasolpropionat, 337
 Clonidinhydrochlorid, 343
 Clonidini hydrochloridum, *siehe* [Clonidinhydrochlorid](#)
 Clotrimazol, 347
 Clotrimazolum, *siehe* [Clotrimazol](#)
 Coffein, 355
 Coffeincitrat, 359
 Coffeini citras, *siehe* [Coffeincitrat](#)
 Coffeinum, *siehe* [Coffein](#)
 Colecalciferol-Trockenkonzentrat, 363
 Colistini sulfas, *siehe* [Colistinsulfat](#)
 Colistinsulfat, 367
 Colophonium, *siehe* [Kolophonium](#)
 Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, 371
 Cyanocobalamin, 375
 Cyanocobalaminum, *siehe* [Cyanocobalamin](#)
 Cyproteronacetat, 379
 Cyproteroni acetat, *siehe* [Cyproteronacetat](#)
 Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, 383
 Cysteinum hydrochloricum, *siehe* [Cysteinhydrochlorid-Monohydrat](#)
 Cystin, 387
 Cystinum, *siehe* [Cystin](#)
 D-(+)-Mannose, 391
 D-Galactopyranose, *siehe* [D-Galactose](#)
 D-Galactose, 423
 Dapson, 395
 Dapsonum, *siehe* [Dapson](#)
 Deoxycholic acidum, *siehe* [Desoxycholsäure](#)
 Dequalinii chloridum, *siehe* [Dequaliniumchlorid](#)
 Dequaliniumchlorid, 399
 Desoxycholsäure, 405
 Dexamethason, 409
 Dexamethasonacetat, 415
 Dexamethasoni acetat, *siehe* [Dexamethasonacetat](#)
 Dexamethasonum, *siehe* [Dexamethason](#)
 Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, 419
 Dextromethorphani hydrobromidum, *siehe* [Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat](#)
 Diclofenac-Natrium, 427
 Diclofenacum natricum, *siehe* [Diclofenac-Natrium](#)
 Diltiazemhydrochlorid, 431
 Diltiazemi hydrochloridum, *siehe* [Diltiazemhydrochlorid](#)
 Dimethylfumarat, 437
 Dinatrii edetas, *siehe* [Natriumedetat](#)
 Diphenhydraminhydrochlorid, 441
 Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe* [Diphenhydraminhydrochlorid](#)
 Diphenylcyclopropenon, 445
 Diphenylcyclopropenonum, *siehe* [Diphenylcyclopropenon](#)
 Doxycyclinhyclat, 449
 Doxycyclini hyclas, *siehe* [Doxycyclinhyclat](#)
 Doxylaminhydrogensuccinat, 453
 Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
 Drofeninhydrochlorid, 457
 Drofenini hydrochloridum, *siehe* [Drofeninhydrochlorid](#)
 Econazoli nitras, *siehe* [Econazolnitrat](#)
 Econazolnitrat, 461
 Emulgade® 1000 NI, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Eosin gelblich, 465
 Eosinum natricum, *siehe* [Eosin gelblich](#)
 Ephedrinhydrochlorid, 469
 Ephedrini hydrochloridum, *siehe* [Ephedrinhydrochlorid](#)
 Epinephrinhydrogentartrat, 473
 Ergotamini tartras, *siehe* [Ergotamintartrat](#)
 Ergotamintartrat, 477
 Erythromycin, 481
 Erythromycinum, *siehe* [Erythromycin](#)

- Estradiol-Hemihydrat, [495](#)
Estradiolbenzoat, [489](#)
Estradioli benzoas, *siehe* [Estradiolbenzoat](#)
Estradioli valeras, *siehe* [Estradiolvalerat](#)
Estradiolum hemihydricum, *siehe* [Estradiol-Hemihydrat](#)
Estradiolvalerat, [501](#)
Estriol, [507](#)
Estriolum, *siehe* [Estriol](#)
Ethacridini lactas monohydricus, *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
Ethacridinlactat-Monohydrat, [513](#)
Ethinylestradiol, [517](#)
Ethinylestradiolum, *siehe* [Ethinylestradiol](#)
Ethylhydrogenfumarat, [521](#)
Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [525](#)
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium, [529](#)
Ethylis Hydrogenofumaras, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat](#)
- Fampridin, [533](#)
Fampridinum, *siehe* [Fampridin](#)
Finasterid (Form III), [537](#)
Finasteridum (Form III), *siehe* [Finasterid \(Form III\)](#)
Fluconazol, [541](#)
Fluconazolum, *siehe* [Fluconazol](#)
Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [545](#)
Fluocinoloni acetamidum micron., *siehe* [Fluocinolonacetamid, mikronisiert](#)
Folsäure, [549](#)
Fructose, [553](#)
Fructosum, *siehe* [Fructose](#)
Furosemid, [559](#)
Furosemidum, *siehe* [Furosemid](#)
Fusidinsäure, [563](#)
- Gelatina alba, *siehe* [Gelatine, weiß](#)
Gelatine, weiß, [567](#)
Gentamicini sulfas, *siehe* [Gentamicinsulfat](#)
Gentamicinsulfat, [571](#)
Glucose, wasserfrei, [577](#)
Glucose-Monohydrat, [583](#)
Glucosum anhydricum, *siehe* [Glucose, wasserfrei](#)
Glucosum monohydricum, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
Glutaminsäure, [591](#)
Glyceroli monostearates 40-55%, *siehe* [Monostearate](#)
Glyceroli monostearates 60, *siehe* [Monostearate](#)
Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe* [Monostearate](#)
Glycerolmonostearat 40-55%, *siehe* [Monostearate](#)
Glycerolmonostearat 60, *siehe* [Monostearate](#)
- Glycerolmonostearat, selbstemulgierend, *siehe* [Monostearate](#)
Glycin, [595](#)
Glycinum, *siehe* [Glycin](#)
Gramicidin, [599](#)
Gramicidinum, *siehe* [Gramicidin](#)
Griseofulvin, [603](#)
Griseofulvinum, *siehe* [Griseofulvin](#)
Guaifenesin, [607](#)
Guaifenesinum, *siehe* [Guaifenesin](#)
- Harnstoff, [611](#)
Hartfett (601), [619](#)
Hartfett W35, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Hartfett, pastilliert, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Hefen, [623](#)
Heparin-Natrium, [627](#)
Heparinum natricum, *siehe* [Heparin-Natrium](#)
Histamindihydrochlorid, [631](#)
Histamini dihydrochloridum, *siehe* [Histamindihydrochlorid](#)
Hyaluronsäure-Natrium-Salz, [635](#)
Hydrochinon, [639](#)
Hydrochinonum, *siehe* [Hydrochinon](#)
Hydrochlorothiazid, [643](#)
Hydrochlorothiazidum, *siehe* [Hydrochlorothiazid](#)
Hydrocortison, [647](#)
Hydrocortisonacetat, [655](#)
Hydrocortisonbutyrat, [663](#)
Hydrocortisoni acetat, *siehe* [Hydrocortisonacetat](#)
Hydrocortisoni butyras micronisatum, *siehe* [Hydrocortisonbutyrat](#)
Hydrocortisonum purum, *siehe* [Hydrocortison](#)
Hydroxychinoliniumsulfuricum, *siehe* [Chinolinolsulfate](#)
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s), *siehe* [Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s), *siehe* [Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s), [667](#)
Hydroxyethylcellulosum G 300, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
Hydroxyethylcellulosum HX, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s), [673](#)
Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s), *siehe* [Hydroxypropylcellulose \(300 mPa · s\)](#)
Hyoscini butylbromidum, *siehe* [Butylscopolaminiumbromid](#)

Hypromellose E4M Prem, <i>siehe</i> Methylcellulosen	L-Prolin, 811
Hypromellosum E4M Prem, <i>siehe</i> Methylcellulosen	L-Serin, 815
	L-Threonin, 819
Ibuprofen, 677	Lactose-Monohydrat, 759
Ibuprofenum, <i>siehe</i> Ibuprofen	Lactosum monohydricum, <i>siehe</i> Lactose-Monohydrat
Indigocarmin I, 681	Lecithinum e sojae plv., <i>siehe</i> Sojalecithin (Instantform)
Indometacin, 685	Leucinum, <i>siehe</i> L-Leucin
Indometacinum, <i>siehe</i> Indometacin	Levocarnitin, 771
Inositol, 689	Levocarnitivum, <i>siehe</i> Levocarnitin
Inositolum, <i>siehe</i> Inositol	Levothyroxin-Natrium, 775
Iodoform, 693	Levothyroxinum natrii, <i>siehe</i> Levothyroxin-Natrium
Iodoformium, <i>siehe</i> Iodoform	Lidocain, 783
Ipratropii bromidum, <i>siehe</i> Ipratropiumbromid	Lidocainhydrochlorid, 789
Ipratropiumbromid, 697	Lidocaini hydrochloridum, <i>siehe</i> Lidocainhydrochlorid
Isorbidi dinitras 40%, <i>siehe</i> Isosorbiddinitrat 40%	Lidocainum, <i>siehe</i> Lidocain
Isosorbiddinitrat 40%, 701	Lithii orotas monohydricum, <i>siehe</i> Lithiumorotat-Monohydrat
Isoxsuprinhydrochlorid, 705	Lithiumorotat-Monohydrat, 799
Isoxsuprini hydrochloridum, <i>siehe</i> Isoxsuprinhydrochlorid	Lysinhydrochlorid, 823
	Lysini hydrochloridum, <i>siehe</i> Lysinhydrochlorid
Kakaobutter, <i>siehe</i> Wachse / Fette	Macrogol 1500, 827
Kalii citras, <i>siehe</i> Kaliumcitrat	Macrogol 4000, 831
Kalii hydrogentartras, <i>siehe</i> Kaliumhydrogentartrat	Macrogol 6000 Pulver, fein, 837
Kalii natrii tartras tetrahydricus, <i>siehe</i> Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	Macrogolum 1500, <i>siehe</i> Macrogol 1500
Kalii oroticum, <i>siehe</i> Kaliumorotat	Macrogolum 4000, <i>siehe</i> Macrogol 4000
Kalii sorbas, <i>siehe</i> Kaliumsorbat	Macrogolum 6000 plv., <i>siehe</i> Macrogol 6000 Pulver, fein
Kalii tartras hemihydricus, <i>siehe</i> Kaliumtartrat-Hemihydrat	Magnesii aspartas dihydricus, <i>siehe</i> Magnesiumaspartat-Dihydrat
Kaliumcitrat, 709	Magnesii asparticum tetrahydricum, <i>siehe</i> Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Kaliumhydrogentartrat, 715	Magnesii citras anhydricus, <i>siehe</i> Magnesiumcitrat, wasserfrei
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, 719	Magnesii ethylhydrogenofumaras, <i>siehe</i> Ethylhydrogenfumarat-Magnesium
Kaliumorotat, 723	Magnesii hydrogenocitras hydricus, <i>siehe</i> Magnesium(hydrogen)citrat
Kaliumsorbat, 727	Magnesii oroticum, <i>siehe</i> Magnesiumorotat-Dihydrat
Kaliumtartrat-Hemihydrat, 733	Magnesii stearas, <i>siehe</i> Magnesiumstearat
Kampfer, 737	Magnesium(hydrogen)citrat, 841
Kartoffelstärke, <i>siehe</i> Stärke	Magnesiumaspartat-Dihydrat, 847
Ketaminhydrochlorid, 743	Magnesiumcitrat, wasserfrei, 851
Ketamini hydrochloridum, <i>siehe</i> Ketaminhydrochlorid	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, 855
Ketoconazol, 747	Magnesiumorotat-Dihydrat, 859
Ketoconazolum, <i>siehe</i> Ketoconazol	Magnesiumstearat, 863
Ketoprofen, 751	Maisstärke, <i>siehe</i> Stärke
Ketoprofenum, <i>siehe</i> Ketoprofen	Maltodextrin, 867
Kolophonium, 755	Maltodextrinum, <i>siehe</i> Maltodextrin
L-Äpfelsäure, 767	
L-Glutathion, 779	
L-Glutathionum, <i>siehe</i> L-Glutathion	
L-Isoleucin, 795	
L-Isoleucinum, <i>siehe</i> L-Isoleucin	
L-Leucin, 803	
L-Phenylalanin, 807	

Manganorotat-Dihydrat, 871
Mannit, 875
Mannitolium, *siehe* Mannit
Melatonin, 881
Melatoninum, *siehe* Melatonin
Menthol, 887
Mentholum, *siehe* Menthol
Mepivacainhydrochlorid, 893
Mepivacaini hydrochloridum, *siehe*
Mepivacainhydrochlorid
Mesalazin, 897
Mesalazinum, *siehe* Mesalazin
Metamizol-Natrium-Monohydrat, 901
Metamizolum natricum monohydricum, *siehe*
Metamizol-Natrium-Monohydrat
Methacholinii chloridum, *siehe*
Methacholiniumchlorid
Methacholiniumchlorid, 905
Methionin, 909
Methioninum, *siehe* Methionin
Methoxsalen, 913
Methoxsalenum, *siehe* Methoxsalen
Methyl-4-hydroxybenzoat, 917
Methylcellulose, *siehe* Methylcellulosen
Methylcellulosen, 923
Methylcellulosum, *siehe* Methylcellulosen
Methylcobalamin, 929
Methylis parahydroxybenzoas, *siehe*
Methyl-4-hydroxybenzoat
Methylis parahydroxybenzoas natricus, *siehe*
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat
Methylprednisolon, 933
Methylprednisolonum, *siehe*
Methylprednisolon
Methylrosanilini chloridum, *siehe*
Methylrosaniliniumchlorid
Methylrosaniliniumchlorid, 937
Metoclopramidhydrochlorid, 941
Metoclopramidi hydrochloridum, *siehe*
Metoclopramidhydrochlorid
Metoprololi tartras, *siehe* Metoprololtartrat
Metoprololtartrat, 945
Metronidazol, 949
Metronidazolum, *siehe* Metronidazol
Miconazoli nitras, *siehe* Miconazolniträt
Miconazolniträt, 957
Minoxidil, 963
Minoxidilum, *siehe* Minoxidil
Mometasonfuroat, mikronisiert, 969
Mometasoni furoas micronisatum, *siehe*
Mometasonfuroat, mikronisiert
Monostearate, 975
Mupirocin-Calcium, 981
Mupirocinum calcii, *siehe* Mupirocin-Calcium
Naloxonhydrochlorid Dihydrät, 985
Naloxoni hydrochloridum dihydricum, *siehe*
Naloxonhydrochlorid Dihydrät
Naphazolinhydrochlorid, 989
Naphazolini hydrochloridum, *siehe*
Naphazolinhydrochlorid
Naphazolini nitras, *siehe* Naphazolinniträt
Naphazolinniträt, 993
Naproxen, 997
Naproxenum, *siehe* Naproxen
Natrii acetat trihydricum, *siehe*
Natriumacetat-Trihydrät
Natrii alginas, *siehe* Natriumalginat
Natrii ascorbas, *siehe* Natriumascorbat
Natrii benzoas, *siehe* Natriumbenzoat
Natrii citras, *siehe* Natriumcitrat
Natrii cromoglicas, *siehe* Cromoglicinsäure
Dinatriumsalz
Natrii cyclamas, *siehe* Natriumcyclamat
Natrii Hyaluronas, *siehe*
Hyaluronsäure-Natrium-Salz
Natrii lactoflavini phosphoricum, *siehe*
Riboflavinphosphat-Natrium
Natrii laurylsulfuricum, *siehe* Wachse / Fette
Natrii molybdaenicum dihydricum, *siehe*
Natriummolybdat-Dihydrät
Natrii salicylas plv., *siehe* Natriumsalicylat,
gepulvert
Natriumacetat-Trihydrät, 1001
Natriumalginat, 1005
Natriumascorbat, 1009
Natriumbenzoat, 1013
Natriumcitrat, 1019
Natriumcyclamat, 1025
Natriumdodecylsulfat, *siehe* Wachse / Fette
Natriumedetat, 1029
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 1035
Natriummolybdat-Dihydrät, 1039
Natriumsalicylat, gepulvert, 1043
Natriumtetraborat, 1047
Neomycini sulfas, *siehe* Neomycinsulfat
Neomycinsulfat, 1051
Neostigminbromid, 1057
Neostigmini bromidum, *siehe*
Neostigminbromid
Nichtionische emulgierende Alkohole, 1061
Nicotinamid, 1065
Nicotinoylamidum, *siehe* Nicotinamid
Nicotinsäure, 1069
Nitrofurantoin, 1073
Nitrofurantoinum, *siehe* Nitrofurantoin
Norethisteronacetat, 1077
Norethisteroni acetat, *siehe*
Norethisteronacetat
Octenidindihydrochlorid, 1081
Octenidini dihydrochloridum, *siehe*
Octenidindihydrochlorid

- Ofloxacin, [1085](#)
Ofloxacinum, *siehe* [Ofloxacin](#)
Oleum cacao, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Omeprazol, [1089](#)
Omeprazolum, *siehe* [Omeprazol](#)
Ornithinaspartat, [1093](#)
Ornithinhydrochlorid, [1097](#)
Ornithinum asparticum, *siehe* [Ornithinaspartat](#)
Ornithinum hydrochloricum, *siehe* [Ornithinhydrochlorid](#)
Oxalsäure, [1101](#)
Oxybuprocainhydrochlorid, [1105](#)
Oxybuprocaini hydrochloridum, *siehe* [Oxybuprocainhydrochlorid](#)
Oxybutyninhydrochlorid, [1109](#)
Oxybutynini hydrochloridum, *siehe* [Oxybutyninhydrochlorid](#)
Oxytetracyclinhydrochlorid, [1113](#)
Oxytetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Oxytetracyclinhydrochlorid](#)
- Palmitoylascorbinsäure, [1119](#)
Pancreatis pulvis, *siehe* [Pankreas-Pulver](#)
Pankreas-Pulver, [1123](#)
Papaverinhydrochlorid, [1127](#)
Papaverini hydrochloridum, *siehe* [Papaverinhydrochlorid](#)
Paracetamol, [1131](#)
Paracetamolum, *siehe* [Paracetamol](#)
Paraffin, mikrokristallin, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Paraffinum durum in rotulis, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Paraffinum microcristallinum, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Patentblau V, E131, [1135](#)
Phenazon, [1139](#)
Phenazonum, *siehe* [Phenazon](#)
Pheniramin maleas, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
Pheniraminmaleat, [1143](#)
Phenylalaninum, *siehe* [L-Phenylalanin](#)
Phenylbutazon, [1147](#)
Phenylbutazonum, *siehe* [Phenylbutazon](#)
Phenylephrinhydrochlorid, [1151](#)
Phenylephrini hydrochloridum, *siehe* [Phenylephrinhydrochlorid](#)
Phenytol, [1155](#)
Phenytolium, *siehe* [Phenytol](#)
Pilocarpinhydrochlorid, [1159](#)
Pilocarpini hydrochloridum, *siehe* [Pilocarpinhydrochlorid](#)
Poloxamer 407, [1163](#)
Polymyxin-B-sulfat, [1167](#)
Polymyxini B sulfas, *siehe* [Polymyxin-B-sulfat](#)
Povidon 25, löslich, [1171](#)
Povidon-Iod, [1175](#)
- Povidonum 25, solubile, *siehe* [Povidon 25, löslich](#)
Povidonum iodatum, *siehe* [Povidon-Iod](#)
Prasteron, [1179](#)
Prasteronum, *siehe* [Prasteron](#)
Prednicarbat, mikronisiert, [1183](#)
Prednicarbatum micronisatum, *siehe* [Prednicarbat, mikronisiert](#)
Prednisolon Hydrogensuccinat, [1189](#)
Prednisolon, mikronisiert, [1193](#)
Prednisolonacetat, [1201](#)
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, [1207](#)
Prednisoloni acetat, *siehe* [Prednisolonacetat](#)
Prednisoloni hydrogenosuccinas, *siehe* [Prednisolon Hydrogensuccinat](#)
Prednisoloni natrii phosphas, *siehe* [Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium](#)
Prednisolonum micronisatum, *siehe* [Prednisolon, mikronisiert](#)
Prednison, [1211](#)
Prednisonum, *siehe* [Prednison](#)
Pregnenolon, [1215](#)
Pregnenolonum, *siehe* [Pregnenolon](#)
Prilocainhydrochlorid, [1219](#)
Prilocaini hydrochloridum, *siehe* [Prilocainhydrochlorid](#)
Procainhydrochlorid, [1223](#)
Procaini hydrochloridum, *siehe* [Procainhydrochlorid](#)
Progesteron, mikronisiert, [1227](#)
Progesteronum micronisatum, *siehe* [Progesteron, mikronisiert](#)
Prolinum, *siehe* [L-Prolin](#)
Promethazinhydrochlorid, [1233](#)
Promethazini hydrochloridum, *siehe* [Promethazinhydrochlorid](#)
Propranololhydrochlorid, [1237](#)
Propranololi hydrochloridum, *siehe* [Propranololhydrochlorid](#)
Propyl-4-hydroxybenzoat, [1241](#)
Propylis parahydroxybenzoas, *siehe* [Propyl-4-hydroxybenzoat](#)
Propyphenazon, [1245](#)
Propyphenazonum plv., *siehe* [Propyphenazon](#)
Pyridoxal-5-Phosphat, [1249](#)
Pyridoxali phosphas, *siehe* [Pyridoxal-5-Phosphat](#)
Pyridoxinhydrochlorid, [1253](#)
Pyridoxini hydrochloridum, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
- Reisstärke, *siehe* [Stärke](#)
Resorcin, [1257](#)
Resorcinolum, *siehe* [Resorcin](#)
Ribavirin, [1261](#)

- Ribavirinum, *siehe* [Ribavirin](#)
Riboflavin, [1265](#)
Riboflavinphosphat-Natrium, [1269](#)
Riboflavinum, *siehe* [Riboflavin](#)
Rutosid-Trihydrat, [1273](#)
Rutosidum trihydricum, *siehe* [Rutosid-Trihydrat](#)
- Saccharin-Natrium, [1277](#)
Saccharinum natricum, *siehe* [Saccharin-Natrium](#)
Saccharose, [1281](#)
Saccharum, *siehe* [Saccharose](#)
Salbutamoli sulfas, *siehe* [Salbutamolsulfat](#)
Salbutamolsulfat, [1287](#)
Salicylsäure, [1291](#)
Scopolaminhydrobromid, [1299](#)
Scopolamini hydrobromidum, *siehe* [Scopolaminhydrobromid](#)
Selenhefe, *siehe* [Hefen](#)
Serinum, *siehe* [L-Serin](#)
Sildenafil Citrat, [1303](#)
Sildenafil citras, *siehe* [Sildenafil Citrat](#)
Sojalecithin (Instantform), [1307](#)
Sorbinsäure, [1311](#)
Sorbitani stearas, *siehe* [Monostearate](#)
Sorbitanmonostearat, *siehe* [Monostearate](#)
Sorbitol, [1315](#)
Sorbitolum, *siehe* [Sorbitol](#)
Spironolacton, [1321](#)
Spironolactonum, *siehe* [Spironolacton](#)
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi, [1327](#)
Stärke, [1331](#)
Stearinsäure 50, [1337](#)
Sulfacetamid, [1341](#)
Sulfacetamidum, *siehe* [Sulfacetamid](#)
Sulfadiazin, [1345](#)
Sulfadiazinum, *siehe* [Sulfadiazin](#)
Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe* [Sulfoguaiacol-Hydrat](#)
Sulfoguaiacol-Hydrat, [1349](#)
SyrSpend® SF / pH4, [1353](#)
SyrSpend® SF Alka, *siehe* [SyrSpend® SF / pH4](#)
SyrSpend® SF pH4, *siehe* [SyrSpend® SF / pH4](#)
- Tannin, [1357](#)
Tanninum, *siehe* [Tannin](#)
Taurin, [1363](#)
Taurinum, *siehe* [Taurin](#)
Testosteron, [1367](#)
Testosteroni propionas, *siehe* [Testosteronpropionat](#)
Testosteronpropionat, [1371](#)
Testosteronum, *siehe* [Testosteron](#)
Tetracain Base, [1377](#)
Tetracainhydrochlorid, [1381](#)
Tetracaini hydrochloridum, *siehe* [Tetracainhydrochlorid](#)
Tetracainum, *siehe* [Tetracain Base](#)
Tetracyclinhydrochlorid, [1387](#)
Tetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Tetracyclinhydrochlorid](#)
Thalidomid, [1393](#)
Thalidomidum, *siehe* [Thalidomid](#)
Theophyllin, [1397](#)
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, [1401](#)
Theophyllinum, *siehe* [Theophyllin](#)
Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum, *siehe* [Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat](#)
Thiaminchloridhydrochlorid, [1405](#)
Threoninum, *siehe* [L-Threonin](#)
Thymol, [1409](#)
Thymolum, *siehe* [Thymol](#)
Tobramycini sulfas, *siehe* [Tobramycinsulfat](#)
Tobramycinsulfat, [1413](#)
Tosylchloramid-Natrium, [1417](#)
Tosylchloramidum natricum, *siehe* [Tosylchloramid-Natrium](#)
Tranexamsäure, [1421](#)
Tretinoin, [1425](#)
Tretinoinum, *siehe* [Tretinoin](#)
Triamcinolon, mikronisiert, [1431](#)
Triamcinolonacetonid, [1435](#)
Triamcinoloni acetonidum, *siehe* [Triamcinolonacetonid](#)
Triamcinolonum micronisatum, *siehe* [Triamcinolon, mikronisiert](#)
Triclosan, [1443](#)
Triclosanum, *siehe* [Triclosan](#)
Trometamol, [1451](#)
Trometamolum, *siehe* [Trometamol](#)
Tropicamid, [1457](#)
Tropicamidum, *siehe* [Tropicamid](#)
Tryptophan, [1461](#)
Tryptophanum, *siehe* [Tryptophan](#)
Tyrosin, [1465](#)
Tyrosinum, *siehe* [Tyrosin](#)
Tyrothricin, [1469](#)
Tyrothricinum, *siehe* [Tyrothricin](#)
- Ubidecarenon, [1473](#)
Ubidecarenonum, *siehe* [Ubidecarenon](#)
Uridin, [1477](#)
Uridinum, *siehe* [Uridin](#)
- Valin, [1481](#)
Valinum, *siehe* [Valin](#)
Vancomycinhydrochlorid, [1485](#)
Vancomycini hydrochloridum, *siehe* [Vancomycinhydrochlorid](#)
Vanillin, [1489](#)
Vanillinum, *siehe* [Vanillin](#)

Wachs, gebleicht, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Wachs, gelb, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Wachse / Fette, [1493](#)

Weinsäure, [1505](#)

Weizenstärke, *siehe* [Stärke](#)

Wollwachsalkohole, [1511](#)

Xylitol, [1515](#)

Xylitolium, *siehe* [Xylitol](#)

Xylometazolinhydrochlorid, [1519](#)

Xylometazolini hydrochloridum, *siehe*
[Xylometazolinhydrochlorid](#)

Xylose, [1523](#)

Xylosum, *siehe* [Xylose](#)

Zincum aceticum purum, *siehe*

[Zinkacetat-Dihydrat](#)

Zincum gluconicum, *siehe* [Zinkgluconat](#)

Zinkacetat-Dihydrat, [1527](#)

Zinkgluconat, [1531](#)