

Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)

HiperScan GmbH

20. September 2018

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Kontext dieses Dokuments	7
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	8
Validierungskonzept	9
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	10
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	12
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	13
Fazit	14
Begriffserklärung	15
Zusammenfassung	19
Validierproben	19
Ergebnis der Validierung	19
Validierungsberichte	21
Alfason Basis Cresa®	21
Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme	25
alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%	29
Angelikawurzelöl	33
Anisöl Bio	37
Arganöl	41
Balm Bio Nature	45
Bananen-Aroma	49
Basilikumöl	53
Benzoe Siamöl 20%	57
Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	61
Bergamottöl	65
Cajeput / Niaouliöl	69
Campheröl	75
Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Petitgrainöl / Ysopöl	79
Citronellöl	85
Citronenöl	89
Contramarum-Aroma	93
Dermatop® Basissalbe	97
Dexeryl®	101
Dichloressigsäure	105
Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion	109
Erdbeer-Aroma	113
Ethanol 70% rein / vergällt	117
Eucalyptusöl / Rosmarinöl	125
Excipial® Mandelölsalbe	131
Fenchelöl	135
Fenistil® Gel	139
Fettsalben	143
Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weikannenöl	151
Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl	157
Himbeer-Aroma	163
Hydrophile Salben	167
Immortelleöl	185
Ingweröl	189
Kamille, blau	193
Kamillenöl, marokkanisch	197
Kamillenöl, röm.	201
Karottensamenöl	205
Kreuzkümmelöl	209

La Roche-Posay Cold Cream Naturel	213
La Roche-Posay Toleriane	217
Latschenkiefernöl	221
Lemongrasöl	225
Limettenöl	229
Liniment-Salben	233
Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair	239
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	245
Lygal® Kopfsalbe N 3%	249
Lygal® Salbengrundlage	253
Majoranöl	257
Mandarinenöl, grün	261
Manukaöl	265
Melissenöl	269
Myrrhenöl	273
Myrtenöl	277
Nelkenöl	281
Neroliöl	285
Neuroderm® Pflegecreme Lipo	289
Nicotin	293
Orangen-Aroma	297
Palmarosaöl Bio	303
Panthenol-Salbe Lichtenstein	307
Parfümöl Vanille	311
Patchouli Öl	315
Pfefferminzöl	319
Ravensara	323
Rosen-Geranie-Öl Bio	327
Rosenholzöl	331
Rosmarin Campheröl	335
Salbe Asche Basis / Neribas®	339
Salbeiöl	345
Salicyl-Vaselín 10%	349
Sandelholzöl	353
Schafgarbenöl	357
Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	361
Siam-Benzoe	369
Solutio Cordes®	373
Spanischhopfenöl	377
Spearmintöl	381
Stomahesive® Adhäsivpaste	385
Teebaumöl	389
Thymianöl, rot	393
Thymianöl, weiß / Korianderöl	397
Vetiver Bourbon Öl	401
Wacholderbeeröl	405
Wachssalbe (stabilisiert)	409
Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)	415
Wasser und wässrige Lösungen	419
Wasserhaltige Salben	425
Weißes Vaselinöl	431
Wintergreenöl	435
Ylang-Ylangöl	439
Zedernholzöl	443
Zimtöl (Ceylon)	447
Zirbelkieferöl	451

Zypressenöl	455
Anhang	459
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	459
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	461
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	463
Anforderungen an die Validierung	465
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	466
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe	467
Literatur	469
Index	471

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 Rezepturausgangstoffen.

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 Halbfest/Flüssig (sonstige)*.

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.

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

Diese Validierungsdokumentation beschreibt die Ergebnisse der Validierung der Referenzdatenbank für die Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)*. 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 Kernaussage dieses Validierungsberichts ist, dass für jeden Datenbankeintrag folgende Kriterien erfüllt sein müssen, damit *Apo-Ident* eine Prüfung auf Identität mittels NIR für die entsprechende Substanz/Substanzgruppe anbietet:

- 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 (*Typ A*), weitere Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden (*Typ B*), und Spektren aus dem Feld (*Typ C*) 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*).
- In die Validierung mit Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden, müssen Spektren von mindestens einer unabhängigen Probe eingehen, d.h. Spektren aus einer Charge, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Darüberhinaus müssen die Spektren vom *Typ A* und *Typ B* von mindestens drei unterschiedlichen Chargen stammen.

- In den Aufbau der Datenbank und in die Validierung dürfen zusätzlich Spektren von Substanzen eingehen, für die keine Prüfung auf Identität mittels NIR angeboten wird. Dies dient der sicheren Abgrenzung gegenüber diesen Substanzen.
- Für jede einzelne Substanz ist die eindeutige Identifizierbarkeit durch *Apo-Ident* und die Abgrenzung gegen alle anderen Substanzen der Datenbank belegt, sofern keine Substanzgruppe angegeben ist. Im Falle von Substanzgruppen ist das Ergebnis mehrdeutig: Die Abgrenzung gegen alle nicht zur Gruppe gehörenden Substanzen ist belegt. Die Substanz wird als Mitglied dieser Gruppe identifiziert. Innerhalb der Substanzgruppe kann jedoch nicht sicher zugeordnet werden, um welche Substanz es sich handelt.
- Die Kriterien für eindeutige Identifizierbarkeit sind eine [Spezifität](#) von 100 % ([Richtig-Negativ-Rate](#)) und ein Mindestabstand in der Distanzmatrix. Siehe 2. d) unter [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#).

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, Euro-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 sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine

Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf 9 festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.

- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.
- f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:
- Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
 - Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
 - Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist. Die Zweite-Stufe-Modelle sind im Anhang *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe* dokumentiert.
- g) 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, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind. Proben gelten dann als unabhängig, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben noch als unabhängig, wenn der Probenzug unabhängig erfolgte, d.h. wenn sie aus einem anderen Verkaufsbehälter stammten.)
- c) *Typ C*: Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Spektren gehören sowohl zu Substanzen der zu prüfenden Substanzklasse als auch zu Substanzen aus anderen Klassen.

Alle Hersteller-Chargen, von denen Spektren in die Validierung fließen, sind in diesem Dokument nach Substanzen sortiert aufgelistet: Für Substanzen welche in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* 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.

In Aufbau und Validierung der Substanzklasse *HCK* gehen alle Chargen des Herstellers ein. Die zu erwartende Variation ist also auch bei weniger als drei Chargen in Aufbau und Validierung abgebildet.

Für die Substanzklasse **PhytoComm** (TCM-Granulate des Herstellers *PhytoComm*) werden Spektren aller verwendbaren Chargen durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen und gehen in die Datenbank ein. Die Firma *PhytoComm* organisiert die Prüfungen selbst und bewahrt die Prüfzertifikate auf.

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

Das positive Ergebnis der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Proben-spektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats des Lieferanten *PhytoComm* übereinstimmt, dabei sind alle verwendbaren Chargen des Lieferanten bekannt.

Die Klasse *PhytoComm* erlaubt nur die Bestätigung von Chargen, die in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Folglich kann es keine Validierspektren von anderen Chargen geben. Das Kriterium lautet deshalb, dass von jeder Charge zwei Proben (aus verschiedenen Verkaufsbehältern) vorliegen müssen, eine für den Aufbau der Datenbank (*Typ A*) und eine für die Validierung (*Typ B*).

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

1. Die angegebene Substanz konnte anhand des Spektrums dieser Probe nicht erkannt werden.

2. Die Identität dieser Probe wird nicht bestätigt.
3. Die Prüfung auf Identität ist nach den Vorgaben des Arzneibuches zu wiederholen.

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

In Substanzklassen sind die Substanzen des *IdentModuls* organisiert. Die Substanzklassen sind voneinander unabhängige Substanz-Datenbanken, die größtenteils auch unabhängig voneinander abonniert werden können. Zum einen werden in den Substanzklassen die flüssigen und halbfesten Substanzen von den festen Pulvern getrennt, weil sie gegen unterschiedliche Referenzen gemessen werden und deshalb die Spektren nicht vergleichbar sind. Zum anderen werden z.B. die Arzneibuch-Substanzen getrennt von der hersteller-spezifischen Datenbank *PhytoComm* 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 *PhytoComm* weder von *Huang Qi*-Granulat der Firma *HerbaSinica* 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 Punktes (Abbildung eines Spektrums) $\vec{y}$ im n -dimensionalen Hauptkomponentenraum zum Erwartungswert einer n -dimensionalen Verteilung $\mathbf{X}$ ergibt sich dann zu

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

[13]. Dabei entspricht m der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und n der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren). $\vec{\mathbf{X}}$ 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].

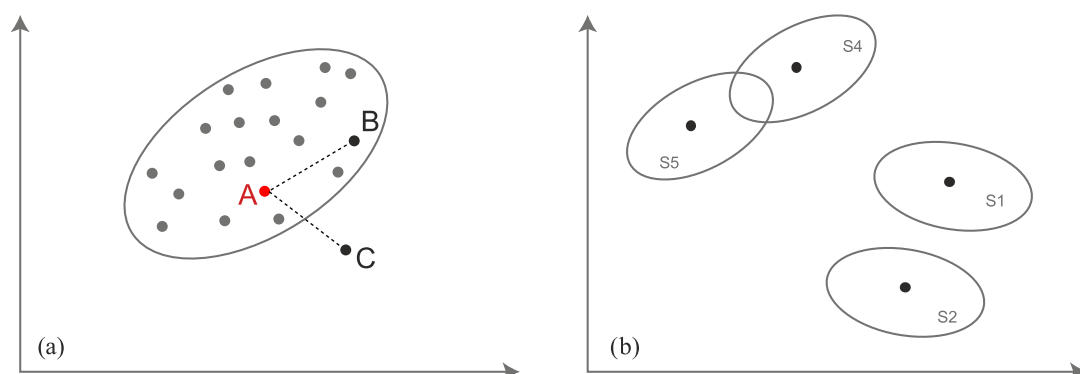


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

Als Probe (mit eigener Proben-ID) gilt die Substanz in einer Verkaufsverpackung. Mehrfache Entnahmen von Substanz aus der selben Verkaufsverpackung werden unter der gleichen Proben-ID geführt. (Der Zusatz „SI“ ist nicht Teil der Proben-ID.) Mehrere Proben können der gleichen Charge entstammen. Als „unabhängig“ werden Proben bezeichnet, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben aus verschiedenen Verkaufsverpackungen bereits als unabhängig.) Bei der Angabe der Validierspektren wird jetzt immer auch die Anzahl der Chargen genannt, aus denen unabhängige Proben für die Validierung vorliegen (sowohl für den *Typ B* als auch für den *Typ C*).

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 selben 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 Halbfest/Flüssig (sonstige)* wurden insgesamt 46 533 Spektren von 2633 verschiedenen Chargen von insgesamt 204 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	155	457	19 369

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 19 369 Spektren von 457 Chargen von 155 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	204	582	23 611

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 23 611 Spektren von 582 Chargen von 204 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	124	1891	3553

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 3553 Spektren von 1891 Chargen von 124 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	19 369	0	1 859 424
Typ B	0	17 852	1708	2 269 498
Typ C	0	3159	231	341 207

Alle in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* 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 52 %)	100,000 00 % (> 99,953 67 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 51 %)	90,122 65 % (> 90,096 25 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,983 68 %)	88,723 67 % (> 88,081 97 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfason Basis Cresa[®]**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30723-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Alfason Basis Cresa[®]

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa[®]* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	12B11/77	30723	50	entfällt
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	13D06/75	31071	40	entfällt
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	15I46/79	32064	40	entfällt
Astellas Pharma	Alfason Basis Cr...	16D35/77	32815	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 199 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 104 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	12B11/77	30723 [†]	4
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15I46/79	32064 [†]	20
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	16D35/77	32840	40
LEO Pharma GmbH	Alfason Basis Cresa [®]	17B27/75	33487	40

- 23 507 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	13A16/76	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	13K15/75	2
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14c32-78	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	14C32/78	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	2
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Noweda-Astella	Alfason Basis Cresa [®]	15A01/79	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15D11/79	3
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15D11/79	2
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15H06/80	1
Caeo/Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15H06/80	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	16A06/76	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	16A06/76	2
A.H.D.	Alfason Basis Cresa [®]	12/05/75	1
Astellas Pharma/Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15J38/79	1
AHD	Alfason Basis Cresa [®]	13A18/76	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15J35/76	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	13A16/76	1
Ichtyol/Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	13E08/75	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	12F23/76	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	13E08/75	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15D1179	1

- 3523 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1832 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	170	0	19 199
Typ B	0	104	0	23 507
Typ C	0	30	0	3523

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,2308 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4067 %)	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
30723	30723	0,00	21,16
31071	31071	0,00	19,67
32064	32064	0,00	23,92
32815	32815	0,00	19,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Ki...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30970-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme; Allergika Nachtkerzenölcreme 20%; Dermifant® Kindercreme; Nachtkerzenölcreme 20%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Dermifant® Kinde...	1210082	30970	80	entfällt
Allergika	Dermifant® Kinde...	1303033	31062	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Allergika Nachtk...	1504021	31725	40	entfällt
Allergika	Allergika Nachtk...	1511051	31871	40	entfällt
Allergika	Allergika Nachtk...	1609043	33486	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1705043	33639	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant[®] Kindercreme*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 19 089 Spektren aus insgesamt 448 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant[®] Kindercreme*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Allergika	Allergika Nachtkerzenölcreme...	1504021	31725 [†]	20
Allergika	Allergika Nachtkerzenölcreme...	1511051	31871 [†]	20
Allergika	Dermifant [®] Kindercreme	1607032	32754	40
Allergika	Allergika Nachtkerzenölcreme...	1607031	32756	40
Allergika	Allergika Nachtkerzenölcreme...	1410062	32909	40
Allergika	Dermifant [®] Kindercreme	1801010	34033	40

[†]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.

- 23 411 Spektren aus insgesamt 564 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Dermifant® Kindercreme	1312102	2
Phönix EK:10,19 EUR ...	Dermifant® Kindercreme	1703024	1
WE:Phoenix 10.12.2016 ...	Dermifant® Kindercreme	1609042	1
Sanacorp WE: 01.09.17 ...	Dermifant® Kindercreme	1705043	1
Sanacorp WE: 09.11.17 1...	Dermifant® Kindercreme	1708063	2
Sanacorp7Mida WE:13.01...	Dermifant® Kindercreme	1711094	4
Gehe	Dermifant® Kindercreme	1407053	1
Allergika Pharma GmbH	Dermifant® Kindercreme	1410072	1

- 3540 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1840 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 089
Typ B	0	200	0	23 411
Typ C	0	13	0	3540

Die Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird

die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9534 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4102 %)	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
30970	30970	0,00	17,60
31062	31062	0,00	21,96
31725	31725	0,00	19,72
31871	31871	0,00	17,68
33486	33486	0,00	17,62
33639	33639	0,00	18,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31464-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Bisabolol (Racemat) mind. 85%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	alpha-Bisabolol ...	13360114	31464	40	entfällt
Caelo	alpha-Bisabolol ...	13360114	31465	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 453 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	13360114	31464 [†]	20
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	13360114	31465 [†]	20
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	16271902	32782	40
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	17065801	33417	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 289
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31464	31464	0,00	55,88
31465	31465	0,00	58,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Angelikawurzelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30535-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Angelikawurzelöl	33019-109871BAG90451	30964	40	entfällt
Taoasis	Angelikawurzelöl	4053-116078	31682	40	entfällt
Taoasis	Angelikawurzelöl	2829199-122587	31780	40	entfällt
Taoasis	Angelikawurzelöl	3029209-123992	32068	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Angelikawurzelöl	zu erfassen	30535	40
Taoasis	Angelikawurzelöl	4053-116078	31682 [†]	20
Taoasis	Angelikawurzelöl	2829199-122587	31780 [†]	20
Taoasis	Angelikawurzelöl	3029209-123992	32068 [†]	20
Taoasis	Angelikawurzelöl	3029209-125059	32477	40
Taoasis	Angelikawurzelöl	1839219-127663	33644	40

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

- 23 431 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Angelikawurzelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Angelikawurzelöl	129271	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	4053-117762	1
Caelo	Angelikawurzelöl	11352706	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	33019-110236BAG904	1
Caelo	Angelikawurzelöl	11352704	1

- 3548 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1843 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	140	40	23 431
Typ C	0	3	2	3548

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

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	77,7778 % (> 76,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4203 %)	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
30964	30964	0,00	28,00
31682	31682	0,00	30,41
31780	31780	0,00	26,86
32068	32068	0,00	30,76

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Anisöl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30670-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Anisöl Bio

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Anisöl Bio	2241027-120475	31681	40	entfällt
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125379	32794	40	entfällt
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125379	32935	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Anisöl Bio	B080009-99431BAG90451	30670	40
Taoasis	Anisöl Bio	2241027-120475	31681 [†]	20
Taoasis	Anisöl Bio	42803-290	33622	40
Taoasis	Anisöl Bio	42803-290	33875	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis/Noweda	Anisöl Bio	1465-121083h08	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-121627	1
Taoasis	Anisöl Bio	2241027-120196	1
Taoasis	Anisöl Bio	26569-115911	2
Caelo	Anisöl Bio	12322507	1
Caelo	Anisöl Bio	12322503	2
Caelo	Anisöl Bio	13056105	1
Taoasis	Anisöl Bio	130910-113040	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-123225	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125315	1
Schubert	Anisöl Bio	1236E0-1518	1
Taoasis	Anisöl Bio	1492-125379	2
Caelo	Anisöl Bio	15148901	1
Taoasis	Anisöl Bio	26735-111137	2
Taoasis	Anisöl Bio	26735-108555	1
Taoasis/Sanacorp	Anisöl Bio	26735-111137	2
Taoasis/Sanacorp	Anisöl Bio	26735-112250	1
Taoasis	Anisöl Bio	26735-113054	1
Apotheker S Bauer&Comp	Anisöl Bio		1
Taoasis	Anisöl Bio	26735-110455	1

- 3528 Spektren von 332 *Apo-Ident*-Kunden aus 1829 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Anisöl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	139	1	23 471
Typ C	0	22	3	3528

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	99,2857 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4072 %)	88,0000 % (> 76,0000 %)

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
31681	31681	0,00	44,56
32794	32794	0,00	46,72
32935	32935	0,00	49,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Arganöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	32168-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Arganöl; Oleum Arganiae

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Arganöl	161443	32168	40	-*
Caelo	Arganöl	16035101	32571	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Arganöl	161443	32168 [†]	20
Caelo	Arganöl	16035101	32306	40
Caelo	Arganöl	162759	32679	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Arganöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Arganöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Arganöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
32168	32168	0,00	19,00
32571	32571	0,00	15,76

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Balm Bio Nature
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31645-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Balm Bio Nature; Basis Balm

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Balm Bio Nature	150422-5106	31645	40	entfällt
Taoasis	Balm Bio Nature	150422-5106	31724	40	entfällt
Taoasis	Balm Bio Nature	151210-5337	32994	40	entfällt
Taoasis	Balm Bio Nature	180515-8060	34115	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 132 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Balm Bio Nature	150422-5106	31645 [†]	20
Taoasis	Balm Bio Nature	150422-5106	31724 [†]	20
Taoasis	Balm Bio Nature	160401-6083	32786	40
Taoasis	Balm Bio Nature	170403-7087	33436	40
Taoasis	Balm Bio Nature	151210-5337	entfällt	12

- 23 479 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Balm Bio Nature*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Balm Bio Nature* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	132	0	23 479
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,4545 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31645	31645	0,00	18,33
31724	31724	0,00	22,52
32994	32994	0,00	10,06
34115	34115	0,00	19,52

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bananen-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31105-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bananen-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bananen-Aroma	12302509	31105	40	1404166
Caelo	Bananen-Aroma	14353702	31606	40	entfällt
Caelo	Bananen-Aroma	171890	33687	40	20170707*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Bananen-Aroma	14353702	31606 [†]	20
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	33496	40
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	33608	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Bananen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bananen-Aroma	14353709	1
Caelo	Bananen-Aroma	12302509	1
Caelo	Bananen-Aroma	16089304	1
Caelo	Bananen-Aroma	17189001	1
Caelo	Bananen-Aroma	14353707	1

- 3548 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1843 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bananen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bananen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	5	0	3548

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4203 %)	k.A. (k.A.)

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

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

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31105	31105	0,00	144,76
31606	31606	0,00	143,97
33687	33687	0,00	142,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Basilikumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30751-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Basilikumöl; Ocimum basilicum oleum; Oleum ocimum basilicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Basilikumöl	121018-109872BAG90451	30963	40	entfällt
Taoasis	Basilikumöl	561-119057	31755	40	entfällt
Taoasis	Basilikumöl	1500312-128851	33725	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Basilikumöl	21022-108746BAG90451	30751	40
Taoasis	Basilikumöl	561-119057	31755 [†]	20
Taoasis	Basilikumöl	1500312-126393	32972	40
Taoasis	Basilikumöl	1500312-126393	32973	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	140	0	23 471
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
30963	30963	0,00	22,22
31755	31755	0,00	139,54
33725	33725	0,00	168,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoe Siamöl 20%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30456-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoe Siamöl 20%; Oleum styrax tonkinensis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	12990-114892	31256	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	51939-123084	31843	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	63287-126233	32974	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	2161-1395	33855	40	entfällt
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	32105-119788BAG90451	33944	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 19 169 Spektren aus insgesamt 449 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	474034-96350	30456	40
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	51939-123084	31843 [†]	20
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	63287-126233	33028	40
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	2010-836	33724	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	23478-116955	2
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	17578-116819	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	31343-118365	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	41242-120661	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	41242-121512	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	51939-123084	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	62330-124547	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	548481-111780	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	59023-125420	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	54125	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	541389-111081	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	63287-126233	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	548442-113119	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	474084-96350	1
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	518434-108321	1

- 3537 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1833 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	19 169
Typ B	0	120	20	23 471
Typ C	0	15	1	3537

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	85,7143 % (> 83,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4090 %)	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
31256	31256	0,00	229,68
31843	31843	0,00	220,64
32974	32974	0,00	240,82
33855	33855	0,00	215,79
33944	33944	0,00	240,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bepanthen® Wund- und Heilsalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31048-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bepanthen® Wund- und Heilsalbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bayer	Bepanthen® Wund-...	GP00LB9	31048	40	entfällt
Bayer	Bepanthen® Wund-...	GP012SS	31758	40	entfällt
Bayer	Bepanthen® Wund-...	GP01CTH	33613	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen*[®] Wund- und Heilsalbe. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen*[®] Wund- und Heilsalbe.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bayer	<i>Bepanthen</i> [®] Wund- und Heilsalbe	GP012SS	31758 [†]	20
Bayer	<i>Bepanthen</i> [®] Wund- und Heilsalbe	GP018T5	32720	40
Bayer	<i>Bepanthen</i> [®] Wund- und Heilsalbe	GP019ZF	32948	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Bepanthen*[®] *Wund- und Heilsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bayer	Bepanthen [®] Wund- und Heilsalbe	GP01AUE	1

- 3552 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1847 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen*[®] *Wund- und Heilsalbe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bepanthen*[®] *Wund- und Heilsalbe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	1	0	3552

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4860 %)	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
31048	31048	0,00	33,63
31758	31758	0,00	36,87
33613	33613	0,00	39,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bergamottöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30307-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Oleum bergamottae; Oleum citrus bergamia

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Bergamottöl	290998	31641	40	entfällt
Bombastus	Bergamottöl	290998	31760	40	entfällt
Taoasis	Bergamottöl	3221028-121642	31784	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bombastus	Bergamottöl	00237459	30307	40
Bombastus	Bergamottöl	290998	31641 [†]	20
Bombastus	Bergamottöl	290998	31760 [†]	20
Taoasis	Bergamottöl	3221028-121642	31784 [†]	20
Taoasis	Bergamottöl	1968-128263	33437	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Bergamottöl	32579-111866	1
Bombastus	Bergamottöl	53731-125890	1
Taoasis	Bergamottöl	d01be14m-121110bag90	1
Noweda	Bergamottöl	271858	1
Taoasis	Bergamottöl	32338-109135	1
Caelo	Bergamottöl	12020702	1
Kaders	Bergamottöl	130564	1
Taoasis	Bergamottöl	33697-112408	1
Caelo	Bergamottöl	13141501	2
Taoasis	Bergamottöl	96243	1
Taoasis	Bergamottöl	B130301-110610	1
Taoasis	Bergamottöl	33110-110701	1
Bombastus	Bergamottöl	280260	1
Bombastus	Bergamottöl	264008	1

- 3538 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1834 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	112	28	23 471
Typ C	0	11	4	3538

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	80,0000 % (> 77,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4094 %)	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
31641	31641	0,00	35,45
31760	31760	0,00	33,90
31784	31784	0,00	31,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cajeput / Niaouliöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31136-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cajeput / Niaouliöl; Cajeput; Kajeputöl; Niaouliöl; Niauliöl; Oleum Cajeputi artificiale; Oleum melaleuka viridiflora; Oleum niaouli

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Cajeput	130829-112094BAG90451	31136	40	entfällt
Caelo	Niaouliöl	13099606	31420	40	AR-14-FG-012561-01
Taoasis	Niaouliöl	34167-116962	31548	40	entfällt
Taoasis	Cajeput	1662-124326	32173	40	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	40428-124242	32174	40	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	32970	40	entfällt
Taoasis	Cajeput	1724-127033	33657	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Niaouliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 19 089 Spektren aus insgesamt 447 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Niaouliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Cajeput	T149I11	30382	40
Caelo	Niaouliöl	13099606	31420 [†]	20
Taoasis	Niaouliöl	34167-116962	31548 [†]	20
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	32971	40
Taoasis	Cajeput	1724-127033	33022	40
Taoasis	Cajeput	1724-127033	33023	40
Taoasis	Niaouliöl	1500450-1985	34040	40
Taoasis	Cajeput	2216-2921	34114	40

- 23 331 Spektren aus insgesamt 563 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Niaouliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PVL	Cajeput	150712	1
Aurica	Cajeput	11024710	1
Taoasis	Cajeput	130829-113045	2
Taoasis	Cajeput	1301-121889	1
Taoasis	Cajeput	131010-117241	2
Taoasis	Cajeput	131010-115487	2
Taoasis	Cajeput	24077-106468	1
Taoasis	Cajeput	1518-122691	1
Taoasis	Cajeput	1301-32758	1
Taoasis	Cajeput	661027-117257	2
Taoasis	Cajeput	1724-125910	1
Taoasis	Cajeput	131010-117257	1
Taoasis	Cajeput	1662-124870	1
Taoasis	Cajeput	1518-122790	1
Taoasis	Cajeput	661027-118368	1
Taoasis	Cajeput	L201323018-113057	1
Taoasis	Cajeput	6781012-119058	1
Taoasis/Sanacorp	Cajeput	L201323018-113057	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-120482	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-121510	1
Taoasis	Niaouliöl	40428-123092	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-120413	1
Bauer	Niaouliöl	6558611608	1

- 3526 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1826 Chargen von 122 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 *Cajeput* / *Niaouliöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cajeput* / *Niaouliöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 089
Typ B	0	247	33	23 331
Typ C	0	16	11	3526

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9534 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	88,2143 % (> 87,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4070 %)	59,2593 % (> 48,1481 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31136	31136	0,00	42,44
31420	31420	0,00	21,61
31548	31548	0,00	32,43
32173	32173	0,00	62,97
32174	32174	0,00	24,62
32970	32970	0,00	23,90
33657	33657	0,00	60,17

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Campheröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	33826-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Campheröl; Kampferöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Campheröl	74521-140	33826	40	entfällt
Taoasis	Campheröl	944	33827	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Campheröl	78793-2563	34039	40

- 23 571 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Campheröl*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Campheröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campheröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	40	0	23 571
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33826	33826	0,00	28,06
33827	33827	0,00	27,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / ...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30961-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Petitgrainöl / Ysopöl; Cistrosenöl; Lavendelöl; Lavendula officinalis oleum; Muskatellersalbeiöl; Oleum citrus aurantium; Oleum hyssopus officinalis; Oleum lavendula officinalis; Oleum salviae sclarea; Petitgrainöl; Ysopöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Petitgrainöl / Ysopöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Lavendelöl	L16812DN-108661BAG90451	30961	40	entfällt
Taoasis	Lavendelöl	110186BAG90451	30962	40	entfällt
Taoasis	Ysopöl	31823-118643	31649	40	entfällt
Taoasis	Muskatellersalbe...	2098-115222	31669	40	entfällt
Taoasis	Lavendelöl	22015-121843	31756	40	entfällt
Taoasis	Petitgrainöl	26056-120864	31778	40	entfällt
Taoasis	Ysopöl	33065-122200	31782	40	entfällt
Apotheker Bau...	Ysopöl	13.201345120.16.02	31850	40	entfällt
Apotheker Bau...	Petitgrainöl	6.56267.16.02	31852	40	entfällt
Taoasis	Ysopöl	1616260-125049	32980	40	entfällt
Taoasis	Petitgrainöl	4031015-126048	33024	40	entfällt
Taoasis	Muskatellersalbe...	1834-127059	33033	40	entfällt
Primavera	Cistrosenöl	00438D25	33760	40	entfällt
Primavera	Lavendelöl	00684K25	33804	40	entfällt
Taoasis	Cistrosenöl	788	33816	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 18 769 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 150 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 832 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ysopöl	zu erfassen	30537	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Petitgrainöl	zu erfassen	30653	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	487962-107805BAG90451	30749	40
Taoasis	Petitgrainöl	29551-105402BAG90451	30752	40
Taoasis	Ysopöl	31823-118643	31649 [†]	20
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-115222	31669 [†]	20
Taoasis	Lavendelöl	22015-121843	31756 [†]	20
Taoasis	Petitgrainöl	26056-120864	31778 [†]	20
Taoasis	Ysopöl	33065-122200	31782 [†]	20
Apotheker Bauer & Cie	Ysopöl	13.201345120.16.02	31850 [†]	20
Apotheker Bauer & Cie	Petitgrainöl	6.56267.16.02	31852 [†]	20
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-115222	32797	40
Apotheker Bauer & Cie	Ysopöl	13.201604082.17.01	32923	40
Taoasis	Lavendelöl	2/2015-125808I09	33015	40
Taoasis	Lavendelöl	22015-125925I10	33016	40
Taoasis	Petitgrainöl	4031015-126048	33025	40
Taoasis	Cistrosenöl	1510-135	33817	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	10140-145	33871	40
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	10140-145	33943	40
Primavera	Lavendelöl	00793A26	33953	40
Taoasis	Petitgrainöl	4031015-147	34108	40
Taoasis	Ysopöl	1616260-1982	34110	40
Primavera	Lavendelöl	00184G26	34165	40
Primavera	Cistrosenöl	00348C26	34178	40
Taoasis	Lavendelöl	2/2015-125808I09	entfällt	12

- 22 779 Spektren aus insgesamt 550 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ysopöl	31095-105392	1
Cordes/Noweda	Lavendelöl	16023002	1
Caelo	Lavendelöl	16292216	1
Taoasis/Noweda	Lavendelöl	16716-126380/11	1
Bombastus	Lavendelöl	300666	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
Taoasis	Lavendelöl	4651010	1
Taoasis	Lavendelöl	22015-125927	1
Taoasis	Lavendelöl	34/151/16	1
Bombastus	Lavendelöl	305279	1
Bergland	Lavendelöl	K502790	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-115222	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-119159	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	487962-106655	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	487962	1

- 3539 Spektren von 331 *Apo-Ident*-Kunden aus 1834 Chargen von 121 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	18 769
Typ B	0	822	10	22 779
Typ C	0	14	0	3539

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	98,7981 % (> 98,4375 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4098 %)	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
30961	30961	0,00	53,95
30962	30962	0,00	73,32
31649	31649	0,00	24,18
31669	31669	0,00	55,75
31756	31756	0,00	77,80
31778	31778	0,00	80,60
31782	31782	0,00	26,21
31850	31850	0,00	30,14
31852	31852	0,00	47,85
32980	32980	0,00	18,58
33024	33024	0,00	67,96
33033	33033	0,00	57,74
33760	33760	0,00	23,98
33804	33804	0,00	79,73
33816	33816	0,00	29,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronellöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31550-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronellöl; Melissenöl, indisch; Oleum cymbopogon winterianus

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Citronellöl	140121-115623	31550	40	entfällt
Taoasis	Citronellöl	1291021-122850	31840	40	entfällt
Taoasis	Citronellöl	1794-373	33728	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Citronellöl	140121-115623	31550 [†]	20
Taoasis	Citronellöl	1291021-122850	31840 [†]	20
Taoasis	Citronellöl	108494-126305	32798	40
Taoasis	Citronellöl	108494-126776	33047	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Citronellöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Citronellöl	5211028-120284	1
Apotheker Bauer und Cie...	Citronellöl	7444171705	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	2	0	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
31550	31550	0,00	37,79
31840	31840	0,00	42,12
33728	33728	0,00	37,48

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31558-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronenöl; Limonis aetheroleum; Oleum citri

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Citronenöl	D04LI14M-117513	31558	40	entfällt
Taoasis	Citronenöl	3681027-122724	31838	40	entfällt
Taoasis	Citronenöl	127939-ITJ04	33611	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Citronenöl	D04LI14M-117513	31558 [†]	20
Taoasis	Citronenöl	3681027-122724	31838 [†]	20
Taoasis	Citronenöl	03LI16M-125453I09	32771	40
Taoasis	Citronenöl	03LI16M-125453I09	32941	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronenöl	14385201	1
Fagron	Citronenöl	14H06-B02-308273	1
Fagron	Citronenöl	15F29-B04	1
Fagron	Citronenöl	13K14-B03-294704	1
Sanacorp	Citronenöl	15182703	1
Caelo	Citronenöl	16028702	2
Bombastus	Citronenöl	15F29-B04-325354	1
Caelo	Citronenöl	15182703	2
Fagron	Citronenöl	15f29-b04-325354	1
Caelo	Citronenöl	16028719	2
Caelo	Citronenöl	16275202	1
Bombastus	Citronenöl	301912	1
Taoasis	Citronenöl	3681003-124333	1
Fagron	Citronenöl	14H06-B02-299949	1
Caelo	Citronenöl	16275216	1
Bergland	Citronenöl	K603901	1
Caelo	Citronenöl	14365212	2

- 3532 Spektren von 331 *Apo-Ident*-Kunden aus 1832 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	21	0	3532

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4078 %)	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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31558	31558	0,00	19,54
31838	31838	0,00	16,85
33611	33611	0,00	17,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Contramarum-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31007-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Contramarum-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Contramarum-Aroma	13141605	31007	40	1403096
Caelo	Contramarum-Aroma	13411002	31289	40	entfällt
Caelo	Contramarum-Aroma	13411007	31398	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 159 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Contramarum-Aroma	11073903	30342	39
Caelo	Contramarum-Aroma	162671	32695	40
Caelo	Contramarum-Aroma	172230	33701	40
Caelo	Contramarum-Aroma	181067	34066	40

- 23 452 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 62 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 36 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix Goettin	Contramarum-Aroma	70401432001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	2041515	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13411007	4
Caelo	Contramarum-Aroma	13411011	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13411002	1
Caelo	Contramarum-Aroma	1315Q-03148	1
Caelo	Contramarum-Aroma	134111002	1
VDL; 02.01.15; 6,42EUR	Contramarum-Aroma	14320001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	143200009	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320005	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320006	3
Caelo	Contramarum-Aroma	14320015	3
Caelo	Contramarum-Aroma	14320009	1
Caelo	Contramarum-Aroma	15113002	2
Caelo	Contramarum-Aroma	15113003	2
VDL; 18.07.15; 6,56EUR	Contramarum-Aroma	14320005	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083801	6
Fagron	Contramarum-Aroma	16083801	1
Caelo	Contramarum-Aroma	15113011	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083802	2
Caelo	Contramarum-Aroma	16083804	2
Caelo	Contramarum-Aroma	16083806	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16267101	1
Caelo	Contramarum-Aroma	169267103	1
Caelo	Contramarum-Aroma	21051508	1
Caelo	Contramarum-Aroma	5315A-03148	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16267103	1
Caelo	Contramarum-Aroma	7091302	1
Caelo	Contramarum-Aroma	7071207	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16267102	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223002	1
Caelo	Contramarum-Aroma	11378804	1
Fiebig	Contramarum-Aroma	11378810	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141606	3
Gehe 08.05.2013	Contramarum-Aroma	12201407	1
Gehe	Contramarum-Aroma	12201404	1
Caelo	Contramarum-Aroma	12201407	2
Caelo	Contramarum-Aroma	13141602	1
Gehe 09.04.2013	Contramarum-Aroma	12201410	1
Cael	Contramarum-Aroma	13141603	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141608	2

- 3491 Spektren von 332 *Apo-Ident*-Kunden aus 1810 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	156	3	23 452
Typ C	0	50	12	3491

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	98,1132 % (> 96,2264 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4052 %)	80,6452 % (> 75,8065 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31007	31007	0,00	57,56
31289	31289	0,00	54,37
31398	31398	0,00	57,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dermatop[®] Basissalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31060-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dermatop[®] Basissalbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiss...	3F052A	31060	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiss...	5F080A	31717	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basissalbe	5F080A	31717 [†]	20
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basissalbe	5F089A	32718	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basissalbe	7F106A	33965	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	4F075A	2
Sanofi/ Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F076A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F075A	1
Caelo	Dermatop [®] Basissalbe	5F080A	1
Sanofi/Gehe	Dermatop [®] Basissalbe	5F078A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F081A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F084A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F086A	1
Sanofi/Kehr	Dermatop [®] Basissalbe	6F094A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	3F059A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	6F091A	1
Sanofi/Kehr	Dermatop [®] Basissalbe	6F099A	1
Sanacorp/Sanofi WE:22.0...	Dermatop [®] Basissalbe	5F086A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	4F067A	2
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F083A	1

- 3536 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1833 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dermatop[®] Basissalbe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	17	0	3536

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4087 %)	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
31060	31060	0,00	21,82
31717	31717	0,00	25,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexeryl[®]**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31512-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexeryl[®]

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl[®]* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pierre Fabre	Dexeryl [®]	G99016	31512	40	entfällt
Pierre Fabre	Dexeryl [®]	G00419	31630	40	entfällt
Pierre Fabre	Dexeryl [®]	G00650	33635	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Pierre Fabre	<i>Dexeryl</i> [®]	G99016	31512 [†]	20
Pierre Fabre	<i>Dexeryl</i> [®]	G00419	31630 [†]	20
Pierre Fabre	<i>Dexeryl</i> [®]	G00623	32762	40
Pierre Fabre	<i>Dexeryl</i> [®]	G00658	33945	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Dexeryl*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pierre Fabre /Noweda	Dexeryl [®]	G00606	1
PiereFabre/Now	Dexeryl [®]	G00577	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®] mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexeryl*[®] geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	0	23 490
Typ C	0	2	0	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
31512	31512	0,00	21,12
31630	31630	0,00	29,06
33635	33635	0,00	25,19

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dichloressigsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30417-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dichloressigsäure; Acidum dichloraceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Merck KGaA	Dichloressigsäure	S6674841451	31642	40	entfällt
Merck KGaA	Dichloressigsäure	S6674841614	32750	40	entfällt
Merck KGaA	Dichloressigsäure	S7209041737	33794	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Sigma-Aldrich	Dichloressigsäure	STBC3539V	30417	40
Merck	Dichloressigsäure	S6674841451	31642 [†]	20
Merck	Dichloressigsäure	S7209241824	34185	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Dichloressigsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dichloressigsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	63	37	23 511
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	63,0000 % (> 60,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31642	31642	0,00	190,60
32750	32750	0,00	190,46
33794	33794	0,00	216,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31243-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion; Dimeticon-Salbe 10% SR; Optiderm[®] Lotion; Unguentum dimeticoni 10% SR

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Dimeticon-Salbe ...	08B041213	31243	30	entfällt
Almirall	Optiderm [®] Lotion	341431	31266	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Dimeticon-Salbe ...	10A181214	31638	40	entfällt
Almirall	Optiderm [®] Lotion	511951	31759	40	entfällt
apomix	Dimeticon-Salbe ...	11A271216	33041	40	entfällt
Almirall	Optiderm [®] Lotion	706961	33268	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 19 139 Spektren aus insgesamt 448 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	07B140711	30356	30
apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	05B120412	30553	40
apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A181214	31638 [†]	20
Almirall	Optiderm [®] Lotion	511951	31759 [†]	20
Almirall	Optiderm [®] Lotion	633771	32757	20
Almirall	Optiderm [®] Lotion	706961	33267	40
apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A021117	33870	40

[†]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*

- 23 401 Spektren aus insgesamt 563 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A120116	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	3B180214	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A070217	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A010415	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A150115	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	5A020616	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A080414	1
apomix/Gehe	Dimeticon-Salbe 10% SR	6A190614	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	7A170816	1
apomix/Gehe	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A181214	1
Apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	8A041213	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	6A300616	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	8A090915	1

- 3540 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1835 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle 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	230	0	19 139
Typ B	0	210	0	23 401
Typ C	0	13	0	3540

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4102 %)	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
31243	31243	0,00	19,91
31266	31266	0,00	17,03
31638	31638	0,00	20,68
31759	31759	0,00	11,51
33041	33041	0,00	18,10
33268	33268	0,00	13,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Erdbeer-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30643-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erdbeer-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Erdbeer-Aroma	11178804	30643	40	1402439
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252407	31395	40	entfällt
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411807	32814	40	entfällt
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411807	32838	40	1704074

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311215	32567	40
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311215	32837	40
Caelo	Erdbeer-Aroma	170246	33056	40
Caelo	Erdbeer-Aroma	180832	34077	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erdbeer-Aroma	9101405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183513	4
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252407	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252409	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252417	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311209	4
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311204	1
Hedinger	Erdbeer-Aroma	14311215	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311215	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411813	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411805	3
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411807	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024606	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183504	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	10184917	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	11178813	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183511	1

- 3524 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1831 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	160	0	23 451
Typ C	0	29	0	3524

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4067 %)	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
30643	30643	0,00	97,32
31395	31395	0,00	78,36
32814	32814	0,00	90,52
32838	32838	0,00	64,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethanol 70% rein / vergällt**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **20.09.2018**
Berichtsnummer **30779-2018-09-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethanol 70% rein / vergällt; Ethanolum 70% rein / vergällt; Spiritus 70% rein / vergällt

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hofmann's	Ethanol 70% rein...	271012	30779	80	1402563
apomix	Ethanol 70% rein...	54A170613	31055	40	entfällt
Kremer GmbH &...	Ethanol 70% rein...	171211	34101	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hofmann's	Ethanol 70% rein / vergällt	570916	32591	40
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	01A020117	33217	40

- 23 531 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 280 Spektren von 83 *Apo-Ident*-Kunden aus 227 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 224 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
eigen	Ethanol 70% rein / vergällt		2
Apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	6A040213	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	130116	1
A.Pflüger/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	130116	2
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	130206	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	130502003	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	130607	1
Hirsch	Ethanol 70% rein / vergällt	714E-02320	1
A. Pflüger/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130607	1
Stern-Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	130705003	1
Kemer Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130628	1
Noweda/KremerGmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	130821	1
A. Pflüger/Jenne	Ethanol 70% rein / vergällt	131108	1
A. Pflüger/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130729	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	131227003	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140303003	1
Berkel AHK/HWA	Ethanol 70% rein / vergällt	1410T31040613/70	1
Kremer GmbH Wuppertal/G...	Ethanol 70% rein / vergällt	130729	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	131108	2
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	140121	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1823	2
Post-Apotheke 15.01.2014	Ethanol 70% rein / vergällt	15012044	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	151008	2
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	200114EtOH70	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	270613EtOH	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2753	2
frischhergestellt	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Hohe-Wart-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	23072013/1	1
A.Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	21111301	1
Römer-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4314A-03043	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3013A-02320	1
Hirsch	Ethanol 70% rein / vergällt	4413I-02320	1
Hofmann	Ethanol 70% rein / vergällt	320713	1
Fischar / Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	7023091	1
Mühlen-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3713A-02320	1
Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	351213	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	A-061213-3D	4
Fischar / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Belous	Ethanol 70% rein / vergällt	4613E-02320	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	A-311013-1D	2
Berkel AHK	Ethanol 70% rein / vergällt	20042012397	1
Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	120420	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-100114-1D	2
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	Probemessung	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7025	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-020314-1D	2
Post-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	250612	1
Hersteller: selbst	Ethanol 70% rein / vergällt	12203	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	4712M-02320	1
Plüger/Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	32016	1
A.Pflüger GmbH & Co.KG/...	Ethanol 70% rein / vergällt	130514	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Kremer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	131011	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix,29.12.2012	Ethanol 70% rein / vergällt	121130	1
Heck/Wittich	Ethanol 70% rein / vergällt	2113N-02320	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	220713	1
A.Pflüger GmbH & Co.KG/...	Ethanol 70% rein / vergällt	131011	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4733	1
Hubertus Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	261113	1
Fischar / Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	7023091	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt		2
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	415M-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	517Q-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	615E-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	616Q-02320	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	1204021712	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	1234	1
Brinn- Holtz	Ethanol 70% rein / vergällt	1234-04/18	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1116E-03043	1
Brinn- Holtz	Ethanol 70% rein / vergällt	1257-06/17	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1234567	2
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	615E-07145	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	6180115	1
apomix/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	12A250116	1
Kastner (eigen)	Ethanol 70% rein / vergällt	1215E-02320	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	10151-02320	1
Rosen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1317A-07095	1
Gehe 27.2.14	Ethanol 70% rein / vergällt	140121	1
KremperGmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	140507	1
Kremer GmbH / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	140627	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	140902	2
Gehe-Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	140307	1
Pflüger/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	140902	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	416M-02320	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	141027	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140927002	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	141027	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	1
A. Pflüger GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141029011	1
Kremer GmbH / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	2
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141208001	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150114010	1
Gehe-Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	150209	1
A. Pflüger GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	150209	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150219007	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150504003	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	150327	1
Stiftsapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150420005	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Apotheke im Forum	Ethanol 70% rein / vergällt	150707	1
Kremer/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Klenk	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Kremer GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	150602	1
A.Pflüger GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	151123	1
Apomix/Alliance Healthc. ...	Ethanol 70% rein / vergällt	15A170215	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1515I-02320	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	160215	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	160330	1
Libellen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1515Q-02320	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	160414	2
Kremer GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	160512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pflüger GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	161017	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160414	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	161017	1
Dreikönigen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	16049021	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	4
Pflüger/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170308	1
n.a.	Ethanol 70% rein / vergällt	1707918-a	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	171025	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	2
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1716M-03043	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	180308	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1814Q-07145	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	20140403	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2015Q-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2124	1
Rezeptur Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2016Q-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2216A-02320	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1712904-A	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	23/14	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2314I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2015E-02320	1
Apotärze	Ethanol 70% rein / vergällt	2015I-02320	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2315I-02320	1
Rosenapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2317E-07095	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2517A-07097	1
kremer gmbh	Ethanol 70% rein / vergällt	23081605	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2616M-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2615I-07145	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2516M-03043	1
Kastner (eigen)	Ethanol 70% rein / vergällt	3114E-03043	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2617I-07097	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	27031501	1
Apotheke im Forum	Ethanol 70% rein / vergällt	300517	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3414M-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3414M-07145	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3416E-02320	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2716M-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	3416E-03043	1
Apomix / Alliance Healt...	Ethanol 70% rein / vergällt	37A110416	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	390414	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	40722/51Hk	1
Apomix / Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	41A180515	1
Met/ Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	3815M-03043	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4015A-03043	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4315Q-07016	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	40929/52La	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4215I-02320	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	431140218	1
Engel/Engel	Ethanol 70% rein / vergällt	39-28715	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4414A-02320	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	4714E-03043	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4614A-02320	1
Rezeptur	Ethanol 70% rein / vergällt	4215Q-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4715M	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4615	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	50427/52W1o	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	51019/51W1o	1
Apomix/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	56a020715	1
Hoffmann & Sommer GmbH ...	Ethanol 70% rein / vergällt	580916	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5214A-02320	1
Apomix/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	58A020715	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	60307/50La	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	61010/51La	1
Berkel AHK	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	61107/50La	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70105/51Dre	1
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024021	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70227/52Dre	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70206/53Dre	1
Fischar / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7024021	1
Anzag/ Otto Fischar GmbH...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024051	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7024051	1
Otto Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Otto Fischer / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7025031	1
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7025031	2
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026031	1
Otto Fischar GmbH/ Amzag	Ethanol 70% rein / vergällt	7024091	1
Fischar / Alliance Hea...	Ethanol 70% rein / vergällt	7026051	1
Wolf Apotheke/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	71208/50Gie	1
otto Fischer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7024121	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026111	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80611/51Dre	1
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	77A310815	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7025081	1
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024071	1
Hustadt A	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	Bulk	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026092	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-080514-1D	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	71016/51Dre	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-021116-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-050515-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-110716-1D	1
	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-180714-1D	1
Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	130124	1
eigene herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7026	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-121214-1D	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5131213	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2613I-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3413I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4513I-02320	1
Eigenproduktion	Ethanol 70% rein / vergällt	714Q-02320	2
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7029	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SP70140	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1313I-02320	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1813M-02320	1
Stiftsapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	13052016	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140630003	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	814E-02320	1
Hustadt Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141212	1
Post-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1414A-02320	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	1715E-02320	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150126002	1
Rondell	Ethanol 70% rein / vergällt	1715E-07145	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	19151-02320	1
Hustadt apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150618	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	2614E-03043	1
Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	40331/52La	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	41211/51Hk	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	41125/52Hk	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	60209/51Hk	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	50714/53Hk	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	60919/50La	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80321/50Hk	1
Wolf-Apotheke-Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70818/50Hk	1
Hofmann Sommer	Ethanol 70% rein / vergällt	320713	1
Defektur / Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	60902/50Hk	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	50427/1La	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80316/51Gie	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70404/53Hk	1
Wolf Apotheke/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70627/52Hk	1
Purren Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	17043	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4411312106	1
sittig	Ethanol 70% rein / vergällt	310316	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3412I-03043	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	50714/51Hk	1

- 3273 Spektren von 322 *Apo-Ident*-Kunden aus 1622 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethanol 70% rein / vergällt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	80	0	23 531
Typ C	0	262	18	3273

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4042 %)	93,5714 % (> 92,5000 %)

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
30779	30779	0,00	101,98
31055	31055	0,00	83,60
34101	34101	0,00	96,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Eucalyptusöl / Rosmarinöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30966-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Eucalyptusöl / Rosmarinöl; Eucalypti aetheroleum; Eucalyptusöl; Oleum eucalypti; Oleum rosmarini; Rosmarini aetheroleum; Rosmarinöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Eucalyptusöl	527885-109705A	30966	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	3231031-117639	31551	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	1921019-120666	31691	40	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	7271001-121014	31694	40	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	043127A-125381	32903	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	1862-126630	32933	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	2150-2819	34104	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* / *Rosmarinöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 19089 Spektren aus insgesamt 447 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 352 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* / *Rosmarinöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Eucalyptusöl	T150I11	30384	40
Taoasis	Eucalyptusöl	T51I10	30387	40
Taoasis	Rosmarinöl	3231031-117639	31551 [†]	20
Taoasis	Rosmarinöl	1921019-120666	31691 [†]	20
Taoasis	Eucalyptusöl	7271001-121014	31694 [†]	20
Taoasis	Rosmarinöl	1614-125089	32802	40
Taoasis	Eucalyptusöl	41192-129138	33621	40
Primavera	Eucalyptusöl	00650K25	33808	40
Primavera	Eucalyptusöl	00256A26	33955	40
Primavera	Eucalyptusöl	00710C26	34172	40
Taoasis	Rosmarinöl	1614-125089	entfällt	12

- 23 259 Spektren aus insgesamt 560 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* / *Rosmarinöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Eucalyptusöl	15400203	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Eucalyptusöl	15063312	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400202	1
Caelo	Eucalyptusöl	16351301	1
Bombastus	Eucalyptusöl	297737	1
Caelo	Eucalyptusöl	15063309	1
Bombastus	Eucalyptusöl	303336	1
Euro OTC	Eucalyptusöl	1412030-01	1
Caelo	Eucalyptusöl	14039603	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400217	1
Taoasis	Eucalyptusöl	43703-122404	1
Bombastus	Eucalyptusöl	305628	1
Taoasis	Eucalyptusöl	43703-122178	1
Taoasis	Eucalyptusöl	52046-124692	1
Caelo	Eucalyptusöl	13106407L0T	1
Taoasis	Eucalyptusöl	543495-112704	1
Taoasis	Eucalyptusöl	33364-110871	1
Anzag, 10.12.2012	Eucalyptusöl	273979	1
Taoasis	Eucalyptusöl	130205-111868	1
Caelo	Eucalyptusöl	11324112	1
Taoasis	Rosmarinöl	26057-122996	1
Caelo	Rosmarinöl	15442017	1
Taoasis	Rosmarinöl	1526-123355	1
Taoasis	Rosmarinöl	26057-119164	1
Bombastus	Rosmarinöl	301449	2
Taoasis	Rosmarinöl	1526-125088	1
Caelo	Rosmarinöl	306506	1

- 3525 Spektren von 332 *Apo-Ident*-Kunden aus 1821 Chargen von 122 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 *Eucalyptusöl / Rosmarinöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eucalyptusöl / Rosmarinöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	19 089
Typ B	0	272	80	23 259
Typ C	0	24	4	3525

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9534 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	77,2727 % (> 76,4205 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4068 %)	85,7143 % (> 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
30966	30966	0,00	41,96
31551	31551	0,00	23,07
31691	31691	0,00	18,18
31694	31694	0,00	39,76
32903	32903	0,00	30,78
32933	32933	0,00	31,31
34104	34104	0,00	24,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Excipial® Mandelölsalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30720-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Excipial® Mandelölsalbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	M023	30720	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	M031	31090	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	N012	31278	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial® Mandel...	R012	31757	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] Mandelölsalbe. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] Mandelölsalbe.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	31757 [†]	20
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandelölsalbe	S021	33209	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandelölsalbe	T052	33210	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] *Mandelölsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma/Now	Excipial [®] Mandelölsalbe	L0TS021	1
Galderma	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S011	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	S012	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S032	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] Mandelölsalbe	T051	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] Mandelölsalbe	V031	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTM023	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN022	1
Caelo	Excipial [®] Mandelölsalbe	lotno32	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	M023	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	N032	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	N031	1
Spirig Pharma/Nowed	Excipial [®] Mandelölsalbe	N022	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	1
Spirig /Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	1
Spirig /Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	r021	1
Phoenix	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN022	2
Spirig/Sanacorp	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN011	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Mandelölsalbe	N011	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	M032	1

- 3529 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1834 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] *Mandelölsalbe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Excipial*[®] *Mandelölsalbe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	24	0	3529

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4073 %)	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
30720	30720	0,00	31,00
31090	31090	0,00	23,53
31278	31278	0,00	26,04
31757	31757	0,00	23,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fenchelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31140-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenchelöl; Oleum foeniculum vulgare var. dulce

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Fenchelöl	L16813D-111973BAG90451	31140	40	entfällt
Taoasis	Fenchelöl	L35513DN-119762	31693	40	entfällt
Taoasis	Fenchelöl	1806-125039	32795	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Fenchelöl	L35513DN-119762	31693 [†]	20
Taoasis	Fenchelöl	1806-127213	32952	40
Taoasis	Fenchelöl	1861-129086	33991	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Fenchelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fenchelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	93	7	23 511
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	93,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31140	31140	0,00	98,88
31693	31693	0,00	96,64
32795	32795	0,00	19,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fenistil® Gel
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31045-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenistil® Gel

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Novartis	Fenistil® Gel	N00927A	31045	40	entfällt
Novartis	Fenistil® Gel	R02021A	31767	40	entfällt
GSK Consumer ...	Fenistil® Gel	U02364A	33638	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Novartis	Fenistil® Gel	R02021A	31767 [†]	20
Euro OTC	Fenistil® Gel	T02415A	32787	40
Euro OTC	Fenistil® Gel	T02416A	32825	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fenistil® Gel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31045	31045	0,00	19,35
31767	31767	0,00	21,69
33638	33638	0,00	21,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fettsalben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30881-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fettsalben; Asche Basis® Fettsalbe; Majoransalbe; Neribas® Fettsalbe; Pappelsalbe; Protegin® XN; Unguentum majoranae; Unguentum Populi

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Majoransalbe	12123001	30881	40	entfällt
Henry Lamotte	Majoransalbe	5322500	30926	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	23014A	31013	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	13081901	31112	40	entfällt
Caelo	Majoransalbe	14089901	31443	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	13344402	31475	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	32032C	31489	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	41017A	31858	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	31872	40	entfällt
Caelo	Pappelsalbe	161175	32473	40	20160607*
Caelo	Pappelsalbe	170572	33130	40	20170307*
Caelo	Pappelsalbe	170573	33131	40	20170308*
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	53021A	33634	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	17258703	33921	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY01TF2	33986	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 18 769 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 150 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 950 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*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	Protegin [®] XN	11022410	30422	40
Caelo	Protegin [®] XN	10079803	30435	40
Caelo	Protegin [®] XN	11196702	30469	40
Caelo	Protegin [®] XN	11196801	30471	40
Caelo	Protegin [®] XN	11196801	30472	70
Caelo	Protegin [®] XN	11196703	30500	40
Caelo	Protegin [®] XN	11196702	30511	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	41017A	31858 [†]	20
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	31872 [†]	20
Caelo	Majoransalbe	153533	31990	60
Caelo	Majoransalbe	153540	31991	60
Caelo	Protegin [®] XN	161645	32340	40
Caelo	Majoransalbe	160687	32516	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	53021A	32716	40
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY011K0	32764	40
Caelo	Majoransalbe	162575	32872	40
Caelo	Majoransalbe	162576	32873	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	53021A	32925	40
Caelo	Pappelsalbe	170534	33162	40
Caelo	Pappelsalbe	170574	33163	40
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY019KR	33290	40
Caelo	Pappelsalbe	180826	34186	40
Caelo	Pappelsalbe	180828	34187	40

- 22 661 Spektren aus insgesamt 550 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 376 Spektren von 126 *Apo-Ident*-Kunden aus 129 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 122 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiese	Asche Basis [®] Fettsalbe	33016A	1
CHiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	41018A	3
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Fettsalbe	41017A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Fettsalbe	51020A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	51020A	1
Chiese	Asche Basis [®] Fettsalbe	63023A	1
Caelo	Majoransalbe	13028401	9

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	Majoransalbe	10111402	1
Caelo	Majoransalbe	13383001	1
Caelo	Majoransalbe	2021506	1
Caelo	Majoransalbe	312115354001	1
Caelo	Majoransalbe	13e10-t04-003550	1
Fagron	Majoransalbe	13A16-T04-000208	1
Fagron	Majoransalbe	13F27-T03-004962	3
Caelo	Majoransalbe	14002101	15
Caelo	Majoransalbe	13382903	3
Fagron	Majoransalbe	13F27-To3-004962	1
Caelo	Majoransalbe	140020101	1
Caelo	Majoransalbe	14089901	8
Euro OTC	Majoransalbe	14089901	1
Caelo	Majoransalbe	14090002	9
Gehe	Majoransalbe	14089901	1
Fagron	Majoransalbe	14090002	1
Caelo	Majoransalbe	14332101	8
Fagron	Majoransalbe	14A07-T04-009079	3
Fagron	Majoransalbe	14A07-T05-009082	2
Caelo	Majoransalbe	14332202	1
Fagron	Majoransalbe	14A07-T06-009085	3
Caelo	Majoransalbe	15038303	1
Caelo	Majoransalbe	15353303	1
Caelo	Majoransalbe	15038401	2
Caelo	Majoransalbe	15038501	3
VDL	Majoransalbe	15354001	2
Caelo	Majoransalbe	15354001	3
Fagron	Majoransalbe	15K10-T10-027644	1
Caelo	Majoransalbe	16068801	2
Caelo	Majoransalbe	15392402	2
Caelo	Majoransalbe	16068901	3
Caelo	Majoransalbe	16257602	1
Fagron	Majoransalbe	16E02-T02-032846	1
Caelo	Majoransalbe	17070901	1
Fagron	Majoransalbe	16K07-T20-038496	3
Fagron	Majoransalbe	17B03-T02-041256	1
Caelo	Majoransalbe	27031505	1
Caelo	Majoransalbe	16K07-T20-038496	1
Lamotte/Sanacorp	Majoransalbe	5563400	4
Henry Lamotte Oils GmbH	Majoransalbe	5563400	1
Caelo	Majoransalbe	2011405	1
Caelo	Majoransalbe	7121203	1
Caelo	Majoransalbe	8031304	1
Caelo	Majoransalbe	11274603	2
Caelo	Majoransalbe	11061201	1
Phönix 06.10.2012	Majoransalbe	12018001	1
Caelo	Majoransalbe	12018001	7
Caelo	Majoransalbe	11327501	2
Gehe	Majoransalbe	11327501	1
Phönix	Majoransalbe	12018001	1
Caelo	Majoransalbe	12018101	3
Caelo	Majoransalbe	12081002	6
Sanacorp	Majoransalbe	12081002	1
Caelo	Majoransalbe	12123001	8
Fagron	Majoransalbe	12081002	1
Euro OTC	Majoransalbe	12123001	1
Caelo	Majoransalbe	12123101	2
Caelo	Majoransalbe	1225402	1
Caelo	Majoransalbe	12295402	7
Phönix 10.12.12	Majoransalbe	12D24-T02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Majoransalbe	12D24-T01	2
Caelo	Majoransalbe	13028301	2
Caelo	Majoransalbe	13028302	3
Cealo	Majoransalbe	13028401	2
Jenne	Majoransalbe	13028302	2
Phoenix	Majoransalbe	13028401	1
Gehe	Majoransalbe	13028401	1
Caelo	Majoransalbe	13051304	1
Caelo	Majoransalbe	13095401	5
Sanacorp	Majoransalbe	13095401	1
Caelo	Majoransalbe	13307102	6
Caelo	Majoransalbe	13382901	1
Gehe	Majoransalbe	13307102	1
Caelo	Majoransalbe	13382902	2
Fagron	Majoransalbe	13A16-To4-000208	1
Caelo	Majoransalbe	15101205	1
Fagron	Majoransalbe	13A16-T02	1
Henry Lamotte Oils GmbH...	Majoransalbe	5067400	1
Caelo	Majoransalbe	20290312-1	1
Erika apotheke	Majoransalbe	5067400	1
Caelo	Majoransalbe	1513E-02536	1
Lamotte/ Noweda	Majoransalbe	5322500	1
Lamotte / Gehe	Majoransalbe	5322500	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Majoransalbe	5322500	1
Henry Lamotte Oils GmbH...	Majoransalbe	5322500	1
Noweda	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Neribas [®] Fettsalbe	yy00k7C	1
BAYER/Phönix WE:26.04.1...	Neribas [®] Fettsalbe	YY011K0	1
/ AHD	Neribas [®] Fettsalbe	YY016LP	2
GP Grenzach Produktions...	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	1
Phoenix WE 24.04.17 -7,...	Neribas [®] Fettsalbe	YY019KR	1
Jenapharm/Ahd	Neribas [®] Fettsalbe	YYo11Ko	1
PhönixWE:18.01.2017 E...	Neribas [®] Fettsalbe	YY016LP	1
Jenapharm/Phönix	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	1
Phoenix	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220202	4
Caelo	Protegin [®] XN	14220205	6
Caelo	Protegin [®] XN	14220206	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220208	4
Caelo	Protegin [®] XN	14220209	3
Caelo	Protegin [®] XN	15252702	1
Caelo	Protegin [®] XN	15252703	4
Caelo	Protegin [®] XN	14341301	3
Caelo	Protegin [®] XN	14341302	2
Caelo	Protegin [®] XN	16026701	5
Gehe	Protegin [®] XN	16026701	2
Caelo	Protegin [®] XN	16026702	3
Caelo	Protegin [®] XN	16026703	2
Caelo	Protegin [®] XN	16026704	1
Caelo	Protegin [®] XN	16026707	2
Caelo	Protegin [®] XN	17258705	1
Caelo	Protegin [®] XN	17258707	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081905	12
Caelo	Protegin [®] XN	16164502	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081906	7
Caelo	Protegin [®] XN	13344401	8
Caelo	Protegin [®] XN	18059502	1
Caelo	Protegin [®] XN	13344402	11
Caelo	Protegin [®] XN	14220201	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220203	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Protegin [®] XN	6012014A	1
Caelo	Protegin [®] XN	3091208	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220204	3
Caelo	Protegin [®] XN	8031305	1
Caelo	Protegin [®] XN	11022403	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196702	2
Phönix	Protegin [®] XN	11196706	1
Caelo	Protegin [®] XN	26031509	1
Kehr	Protegin [®] XN	11196803	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196805	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196707	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196703	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196801	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229201	5
Großhandel	Protegin [®] XN	11196801	1
Phönix	Protegin [®] XN	12229201	1
Phönix 12.03.2013	Protegin [®] XN	12229205	1
Gehe	Protegin [®] XN	12229201	2
Caelo	Protegin [®] XN	12229210	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229211	6
Gehe	Protegin [®] XN	12229211	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229209	1
Anzag	Protegin [®] XN	12229205	1
Phönix, 07.11.13	Protegin [®] XN	12229210	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081901	6
Phönix	Protegin [®] XN	13081901	3
Caelo	Protegin [®] XN	122910	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081902	6
Großhandel	Protegin [®] XN	12229211	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081904	2
Caelo	Protegin [®] XN	13081903	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081907	3
Großhandel	Protegin [®] XN	13081905	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081908	1
	Protegin [®] XN	2711E-03598	1
Caelo	Protegin [®] XN	20011402	1
Caelo	Protegin [®] XN	25061301	1
VDL	Majoransalbe	14090002	1
Sanacorp, 21.03.17, 5,73EUR	Majoransalbe	16068602	1
Sanacorp	Majoransalbe	12295402	1
Henry Lamotte GmbH/Hold. ...	Majoransalbe	5067400	1
Caelo	Majoransalbe	5322500	1

- 3177 Spektren von 312 *Apo-Ident*-Kunden aus 1719 Chargen von 120 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fettsalben* 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	600	0	18 769
Typ B	0	950	0	22 621
Typ C	0	360	16	3177

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 99,3684 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4041 %)	95,7447 % (> 94,9468 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30881	30881	0,00	34,90
30926	30926	0,00	43,19
31013	31013	0,00	41,28
31112	31112	0,00	41,97
31443	31443	0,00	38,04
31475	31475	0,00	42,23
31489	31489	0,00	46,68
31858	31858	0,00	50,16
31872	31872	0,00	52,15
32473	32473	0,00	31,74
33130	33130	0,00	31,14
33131	33131	0,00	33,05
33634	33634	0,00	47,62
33921	33921	0,00	41,23
33986	33986	0,00	46,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / ...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31032-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl; Fichtennadelöl; Kiefernadelöl; Oleum abies alba; Oleum boswellia serrata; Oleum olibanum; Oleum pini sibiricum; Oleum pini silvestris; Piceae aetheroleum; Weihrauchöl; Weißtannenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Weißtannenöl	120830-111781	31032	40	entfällt
Taoasis	Weißtannenöl	211-114751	31255	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	15181-119714	31633	40	entfällt
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B15-121623	31754	40	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	1507-122520	31819	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1509-122197	31820	40	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	1719-124011	32066	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1509-125625	33052	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	4314-129238	33646	40	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	10213-149	33726	40	entfällt
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-129074	33815	30	entfällt
Primavera	Kiefernadelöl	00664E26	34177	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 470 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 18 899 Spektren aus insgesamt 442 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 590 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Weihrauchöl	zu erfassen	30298	40
Caelo	Fichtennadelöl	11220801	30613	40
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-103169BAG90451	30652	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-103169BAG90451	30672	40
Taoasis	Weihrauchöl	3.26550	30843	40
Taoasis	Weihrauchöl	15181-119714	31633 [†]	20
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B15-121623	31754 [†]	20
Taoasis	Fichtennadelöl	1507-122520	31819 [†]	20
Taoasis	Weihrauchöl	1509-122197	31820 [†]	20
Taoasis	Fichtennadelöl	1719-124011	32066 [†]	20
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124969	32479	40
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B16-125623	33026	40
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B16-125623	33027	40
Taoasis	Weihrauchöl	1500910-128786	33650	40
Taoasis	Weihrauchöl	1500910-128786	33652	40
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-129074	33815 [†]	10
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-125357BAG90451	33829	40
Taoasis	Fichtennadelöl	11647-2942	34112	40

- 23 021 Spektren aus insgesamt 556 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124949	1
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124969	2
Caelo	Fichtennadelöl	11324401	4
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-107964	1
Caelo	Fichtennadelöl	13152001	2
Primavera	Fichtennadelöl	1670814	1
Taoasis	Fichtennadelöl	442-113922	1
Caelo	Fichtennadelöl	10185604	1
Taoasis	Fichtennadelöl	531766-109893	1
Taoasis	Fichtennadelöl	534374-22869	1
Taoasis	Fichtennadelöl	534474-111585	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	534474-113171	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	534474-111869	1
Apoth.Bauer&Co/Noweda	Weihrauchöl		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
Taoasis	Weihrauchöl	549702-112299	1
Taoasis	Weißtannenöl	212-120342	1
Apoth.Bauer&Co/Noweda	Weihrauchöl	3175391505	1

- 3531 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1831 Chargen von 121 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	470	0	18 899
Typ B	0	292	298	23 021
Typ C	0	6	16	3531

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 98,7234 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	49,4915 % (> 48,9831 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4076 %)	27,2727 % (> 13,6364 %)

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
31032	31032	0,00	32,96
31255	31255	0,00	35,99
31633	31633	0,00	70,97
31754	31754	0,00	20,05
31819	31819	0,00	16,68
31820	31820	0,00	35,54
32066	32066	0,00	20,73
33052	33052	0,00	37,54
33646	33646	0,00	19,15
33726	33726	0,00	14,78
33815	33815	0,00	16,33
34177	34177	0,00	21,29

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30960-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl; Blutorangenöl; Citrus sinensis oleum; Grapefruitöl Bio; Oleum citrus paradisi; Oleum citrus sinensis; Orangenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Orangenöl	121109-110685BAG90451	30960	40	entfällt
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-119383	31634	80	entfällt
Taoasis	Orangenöl	33732-12088	31679	40	entfällt
Taoasis	Grapefruitöl Bio	38755-122181	31781	40	entfällt
Apotheker Bau...	Grapefruitöl Bio	7.99615.16.02	31853	40	entfällt
Taoasis	Blutorangenöl	494J09	33759	40	entfällt
Primavera	Blutorangenöl	00413G25	33761	40	entfällt
Primavera	Orangenöl	00112K25	33805	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 19 009 Spektren aus insgesamt 446 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 460 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Grapefruitöl Bio	zu erfassen	30538	40
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-119383	31634 [†]	40
Taoasis	Orangenöl	33732-12088	31679 [†]	20
Taoasis	Grapefruitöl Bio	38755-122181	31781 [†]	20
Apotheker Bauer & Cie	Grapefruitöl Bio	7.99615.16.02	31853 [†]	20
Taoasis	Orangenöl	43829C-124974	32790	40
Taoasis	Orangenöl	44583A-126780	32902	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124468	32979	40
Apotheker Bauer & Cie	Grapefruitöl Bio	7.68413.17.012018-03	33019	40
Primavera	Orangenöl	00149A29	33956	40
Taoasis	Orangenöl	011855A-1538	34105	40
Primavera	Blutorangenöl	00318C26	34175	40
Primavera	Orangenöl	00058G26	34180	40

- 23 151 Spektren aus insgesamt 558 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-120540	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	40038-123110	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124468	1
Taoasis	Orangenöl	140129-116983	1
Taoasis	Orangenöl	122650-123643	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118790	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118141	1
Taoasis	Orangenöl	42861A-122532	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118420	1
Bombastus	Orangenöl	302428	1
Taoasis	Orangenöl	43829C-125351	1
Taoasis	Orangenöl	42861A-121691	1

- 3541 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1836 Chargen von 122 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 009
Typ B	0	420	40	23 151
Typ C	0	12	0	3541

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9534 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	91,3043 % (> 90,6522 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4108 %)	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
30960	30960	0,00	45,84
31634	31634	0,00	45,56
31679	31679	0,00	47,58
31781	31781	0,00	47,46
31853	31853	0,00	40,74
33759	33759	0,00	45,00
33761	33761	0,00	44,06
33805	33805	0,00	45,74

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Himbeer-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30562-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Himbeer-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Himbeer-Aroma	12246612	31171	40	1402588
Caelo	Himbeer-Aroma	14115902	31396	40	entfällt
Caelo	Himbeer-Aroma	16126605	33222	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Himbeer-Aroma	11303813	30562	40
Caelo	Himbeer-Aroma	12054307	30611	40
Caelo	Himbeer-Aroma	15438503	33054	40
Caelo	Himbeer-Aroma	172581	33697	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 66 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Noweda	Himbeer-Aroma	212m-07020	1
Caelo	Himbeer-Aroma	13255507	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255514	3
Caelo	Himbeer-Aroma	1355514	1
Noweda	Himbeer-Aroma	14115909	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115912	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115913	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14115902	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14376109	3
Caelo	Himbeer-Aroma	14376103	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14376115	4
Caelo	Himbeer-Aroma	15219102	3
Caelo	Himbeer-Aroma	14378103	1
Caelo	Himbeer-Aroma	15438501	5
Rondell Apotheke	Himbeer-Aroma	15438501	1
Caelo	Himbeer-Aroma	15438503	4
Caelo	Himbeer-Aroma	16126609	2
Caelo	Himbeer-Aroma	17187205	1
Caelo	Himbeer-Aroma	16126605	2
Caelo	Himbeer-Aroma	17187212	4
Phönix	Himbeer-Aroma	15438506	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17258103	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054302	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054310	2
Gehe 16.04.2013	Himbeer-Aroma	12054307	1
Caelo	Himbeer-Aroma	11303813	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246604	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246612	2
Phönix Gotha	Himbeer-Aroma	12246612	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246616	2
Caelo	Himbeer-Aroma	12246608	2
Caelo	Himbeer-Aroma	12246617	1
Caelo	Himbeer-Aroma	1254307	1
Caelo	Himbeer-Aroma	13255502	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14115909	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054311	1

- 3487 Spektren von 328 *Apo-Ident*-Kunden aus 1815 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	156	4	23 451
Typ C	0	63	3	3487

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	97,5000 % (> 95,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4052 %)	95,4545 % (> 90,9091 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
31171	31171	0,00	74,21
31396	31396	0,00	73,43
33222	33222	0,00	77,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrophile Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30634-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrophile Salben; Abitima[®] clinic Gesichtscreme; Abitima[®] clinic Körpercreme; Allergika[®] – Basiscreme; Asche Basis[®] Creme; Asche Basis[®] Lotio; Basiscreme Nature; Basiscreme Taoasis; Dermatop[®] Basiscreme; DMS[®]-Basiscreme Classic; DMS[®]-Basiscreme High Classic; DMS[®]-Basiscreme High Classic Plus; Eucerinum O/W-Grundlage; Eucerinum W/O-Grundlage; Excipial[®] Hydrocreme; Excipial[®] U Lipolotio; Excipial[®] U10 Lipolotio; Hans Karrer Lipocreme MikroSilber; Hans Karrer Lipolotion MikroSilber; Linola[®] Hautmilch; Lipoderm[®] Lotion; Neribas[®] Creme; Neuroderm[®] Pflege Lotio; Neuroderm[®] Pflegecreme; Thrombocid[®] Salbe

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	30634	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	K057	30635	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	03117A	30713	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S041214.1	30722	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	I013	30725	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	M042	30732	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	M021	30733	60	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	410B113	30772	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	22197A	30775	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	21042A	30828	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	46820	30845	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	31230108WA	30993	31	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	121205-2276	31041	80	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	31050	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	110712	31058	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	051112	31061	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	N025	31066	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	N031	31067	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	24049A	31068	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S041204.1	31070	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	M065	31072	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24220A	31085	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	N013	31089	40	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	31095	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	410B113	31098	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S021307.1	31102	40	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	130124-3021	31115	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basisc...	3F031A	31234	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L010K13	31236	70	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	N085	31280	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	N047	31281	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L026G13	31307	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L032A14	31308	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L014L13	31309	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	433240	31511	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	R023	31535	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Gr...	41830108WA	31539	40	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	141222-4350	31578	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15003	31730	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S101428.1	31761	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031505.1	31772	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L034H15	31869	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L041K15	31870	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15008	31873	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	511750	31874	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basisc...	5F056A	32177	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L003L15	32178	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	53430208WA	32767	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L003H16	32916	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	070915	32997	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15003	33194	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15005	33195	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	T052	33208	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Gr...	64030208WA	33213	40	entfällt
Galderma Labo...	Excipial [®] U Lipo...	T122	33270	40	entfällt
Allergika	Allergika [®] – Bas...	11/082022	33668	40	entfällt
Allergika	Allergika [®] – Bas...	10/082022	33669	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	64082A	33737	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	161464	33793	30	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L009K17	33968	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Actavis	Abitima [®] clinic ...	331017	33969	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	707930	34043	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S071706.1	34044	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	18002	34117	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	18005	34119	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2691 Spektren von 65 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 61 verschiedenen Chargen.
- 16 678 Spektren aus insgesamt 395 Chargen von 132 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2329 Spektren von 65 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 36 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	zu erfassen	30409	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	30494	40
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	0930108WA	30565	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	072013	30736	39
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	I013	30836	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	121205-2276	31041 [†]	20
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N013	31277	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	433240	31511 [†]	20
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	R023	31535 [†]	20
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	41830108WA	31539 [†]	20
Taoasis	Basiscreme Taoasis	141222-4350	31578 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	15003	31730 [†]	20
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S101428.1	31761 [†]	20
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S031505.1	31772 [†]	20
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L034H15	31869 [†]	20
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L041K15	31870 [†]	20
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	15008	31873 [†]	20
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	511750	31874 [†]	20
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32179	40
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	32715	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiscreme	5F057A	32717	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32723	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S111514.1	32740	40
Bene	Thrombocid [®] Salbe	408C141	32742	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	16005	32753	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	606430	32765	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	32788	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L003H16	32789	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	32826	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L018D16	32827	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S051612.1	32905	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S051612.1	32906	40
Bene	Thrombocid [®] Salbe	409A151	32915	40
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	32926	40
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63351A	32928	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	32944	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	32945	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32998	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	040116	32999	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipocreme MikroS...	17001	33196	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipocreme MikroS...	16002	33197	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	T122	33204	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Lipolotio	T072	33205	40
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	33212	40
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V012	33248	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	609202	33258	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] U Lipolotio	T122	33269	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S081610.1	33286	40
Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01FX3	33289	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] U Lipolotio	V011	33298	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L037K16	33433	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L037K16	33434	40
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63354A	33435	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	33629	40
Allergika	Allergika [®] – Basiscreme	09/072022	33670	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	040116	33791	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161464	33793 [†]	10
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	33850	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	33922	40
Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01X64	33951	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiscreme	7F069A	33966	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Lipolotio	50393	33980	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	50235	33982	40
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V042	33985	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	18004	34118	40

[†]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.

- 21 282 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 181 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 860 Spektren von 134 *Apo-Ident*-Kunden aus 451 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 418 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	10915	4
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	21015	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	31015	1
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	31015	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	31114	2
GEHE	Abitima [®] clinic Körpercreme	100116	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	32018	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	121115	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	81013	1
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161468	2
Actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	159274	2
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161423	1
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	160670	1
actavis group	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161468	1
Actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	164225	1
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	260515	2
GEHE	Abitima [®] clinic Körpercreme	331017	2
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	260515	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	70513	1
Persano/Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	57792	1
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	1
Caelo	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	2
Fagron	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150203	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150237	1
Fagron	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150204	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	350313	2
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150204	1
Astellas Pharma	Abitima [®] clinic Körpercreme	190213	1
Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	146735	1
Actavis / Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	142371	1
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	146735	1
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148024	1
Phoenix/actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148460	1
Actavis/GEHE	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148051	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148417	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148495	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148496	2
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	149666	2
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148503	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150202	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148495	1
Actavis/ Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148496	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	12015/110/12	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	20912	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	20912	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	51112	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	51112	1
Abitima	Abitima [®] clinic Körpercreme	52015/051112	1
Actavis/Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
Actavis/ Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	70512	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	112015	1
actavis/ebert	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
Actavis / Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
Roche/AHD	Abitima [®] clinic Körpercreme	142620	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	370313	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	210612	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170420AB/63353A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	170421AB/63353A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170601ABC/64357A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170628ABC/64362A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170816AB/64364A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171025AB/71371A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170927AB/71370A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	171211AB/72376A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171228ABC/72376A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170706ABC/64361A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	180112ABC/72378A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171215ABC/72376A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	180219AB/72379A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	30102014A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	180322AB/72382A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32233A	5
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	32312A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	33055A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33239A	2
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	33246A	2
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Lotio	33056A	2
Chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	33246A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	333056A	2
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34248A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi GmbH / Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	34249A	1
Chiesi/V.d.L.	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34251A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34249A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	34252A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Lotio	34058A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	34250A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	34248A	1
Chiese	Asche Basis [®] Lotio	41060A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	41255A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41258A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	41258A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	41059A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	41259A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41260A	2
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	41260A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	41265B	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	41265A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	41260A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	41262A	1
CHiesi	Asche Basis [®] Creme	41264A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiese	Asche Basis [®] Creme	41259A	1
Chiesi/	Asche Basis [®] Creme	41266A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	42268A	2
Anzag/ Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42269A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42270A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	42271A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42271A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	42275A	2
Anzag/ Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Anzag/ Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	42272A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42272A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42275A	1
Chiesi/ Phönix	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43278A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	43278A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43279A	1
gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	43280A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43280A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	43283A	2
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	43281A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	43282A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	43284A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	44288A	1
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	44290A	4
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43287A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	51292A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51294A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51296A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	51294a	1
Chiesi GmbH / Phönix	Asche Basis [®] Lotio	51067A	1
Chiesi / Phoenix	Asche Basis [®] Creme	51300A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51300A	4
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51296A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	51301A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51305A	2
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	51305A	3
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52306A	3
Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	52069A	1
Gehe20.10.15	Asche Basis [®] Lotio	52070A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52308A	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	52070A	1
Gehe-Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52308A	1
noweda/chiesi	Asche Basis [®] Creme	52306A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52309A	1
Chiesi/Phönix WE:27.05...	Asche Basis [®] Creme	52309A	1
Chiesi/Sanacorp WE:06.0...	Asche Basis [®] Creme	52317A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52318A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52316A	1
Gehe/Chesie	Asche Basis [®] Creme	52318A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	52319A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52321A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52322A	3
Chiesi / Phoenix	Asche Basis [®] Creme	52323A	2
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	52323A	4
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52323a	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52322A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52318a	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	53071A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53071A	3
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	53071A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53072A	2
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	53073A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53074A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	1
Chiesi / Phoenix WE: 06...	Asche Basis [®] Creme	53325A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53330A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Creme	53327A	1
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	53330A	1
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	53331A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Creme	54332A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Creme	53331A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	53331A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	54332A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	61076A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Lotio	61077A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	61077A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61338A	1
WE:Phönix28.07.2016 E...	Asche Basis [®] Creme	61336A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	61335A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61341A	2
WE Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	61341A	1
WE: Phoenix 23.09.2016 ...	Asche Basis [®] Creme	61339A	1
WE: Phoenix 07.10.2016 ...	Asche Basis [®] Creme	61340A	1
PHÖNIX	Asche Basis [®] Creme	62343A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	62343A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63078A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63079A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63347A	3
Phoenix WE 13.04.17 -7,...	Asche Basis [®] Creme	63353A	2
Sanacorp WE 20.02.17 -7...	Asche Basis [®] Creme	63351A	3
PhönixWE:3.02.2017 EK...	Asche Basis [®] Creme	63350A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Noweda	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64357A	3
Chiesi//Phönix	Asche Basis [®] Creme	63354A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64358A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	64358A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64360A	1
Chiesi/Phönix WE:20.06...	Asche Basis [®] Creme	64362A	2
Sanacorp EK:8,07 EUR...	Asche Basis [®] Creme	64363A	1
Chiesi/Phönix WE:19.05...	Asche Basis [®] Creme	64357A	1
Phönix WE: 29.08.17 EK...	Asche Basis [®] Creme	64365A	2
Phoenix WE: 09.10.17 50...	Asche Basis [®] Creme	71368A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	71371A	1
Phoenix WE: 08.11.17 10...	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
Sanacorp EK:8,07 EUR...	Asche Basis [®] Creme	64364A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	71374A	1
Sanacoro W.E:01.03.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
Sanacorp W.E: 02.02.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72377A	1
Sanacoro W.E:01.03.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72379A	2
Sanacorp /100ml	Asche Basis [®] Creme	72382A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	73087A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	72385A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	73389A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	14178A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	72383A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	22196A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	74391A	1
Chisi	Asche Basis [®] Creme	23203A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	23204A	1
Anzag	Asche Basis [®] Creme	23204A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	24214A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24214A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	23206A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	23213A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	24218A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24217A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	24215A	1
All.Heal./Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24218A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24219A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24220A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	24221A	4
Ichthyol/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiese	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	31224A	2
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31223A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi/Ebert	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	31226A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	31225A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31227A	2
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31225A	1
chiesi /Jenne	Asche Basis [®] Creme	31227a	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	31227A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Asche Basis [®] Creme	31227A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	31227A	2
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31228A	2
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31230A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	31228A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31231A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31232A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	31232A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32235A	1
Phönix	Asche Basis [®] Creme	32234A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	32234A	1
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Euro OTC	Asche Basis [®] Creme	3229A	2
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Alliance Healthcare	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	32235A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	33238A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	33238A	1
Alliance Healthcare	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi/ phoenix	Asche Basis [®] Creme	33239A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	33241A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33243A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33246A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	33242A	1
Lamotte / Gehe	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Lotio	23047A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	34253A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Lotio	24049A	1
Chiesie/Anzag	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Lotio	24049A	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	150326-5079	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	1
Caelo	Basiscreme Taoasis	171127-7290	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	150219-4350	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170110-6322	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	160201-6027	1
Sanofi/Gehe	Dermatop [®] Basiscreme	4F050A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basiscreme	5F055A	2
Sanofi/Phönix	Dermatop [®] Basiscreme	5F051A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basiscreme	5F056A	1
Sanofi/Anzag	Dermatop [®] Basiscreme	5F056A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basiscreme	4F045A	1
Sanofi	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi Aventis	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi/Anzag	Dermatop [®] Basiscreme	5F051A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	1
Caelo	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L010J15	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L019H17	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L030L16	3
KOKO GmbH & Co. KG	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L018D16	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L033J17	3
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031D18	1
Koko GmbH&Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L038J16	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L035F17	1
Koko GmbH & Co.Kg	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L060A15	1
KOKO GmbH & Co. KG	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L054B16	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme Classic	L005A14	1
KOKO GMBH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L008I14	1
KOKO GMBH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
KOKO	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	3
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24072015A	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	5
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf/Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf/ Vedono	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf/ Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	418301087WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	2
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	2
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	3
BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108Wa	1
Ph.Eur.8.0	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	41839108WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
BDF / Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	7
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108	1
Gehe/Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	4
Rondell Apotheke	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	2
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108wa	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108wa	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf/AHD	Eucerinum O/W-Grundlage	51630108WA	1
Noweda/BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf AG/Noweda	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	4
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	3
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	4
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	61130108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf/ Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdor	Eucerinum W/O-Grundlage	541830108WA	1
Beiersdorf/ Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Allianz Healthcare	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108wa	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	2
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf/AHD	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Beiersdorf/VDL	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	726300108WA	1
Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	4
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf / Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf/kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108VVA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum O/W-Grundlage	2483030308WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	31930108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Hersteller: Beiersdorf/...	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	13730308WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	319030108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	51630108WA	1
Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	4730308WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	2
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum O/W-Grundlage	31930108WA	1
BDF / Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	1
Beiersdorf/Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf/Anzag	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
BeiersdorfPhoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108wa	1
beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf AG/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	4
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	1
eucerinum	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	516301328wa	1
Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	1120114	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170518EUL/LOTT073	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	170420EH/LOTT012	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	170706EH/LOTT091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170906EL/T072	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170420EUL/LOTS204	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170316EL/LOTT073	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	180319EH/L0TV051	1
Spirig Pharma AG	Excipial [®] Hydrocreme	813993/12	1
Galderma, Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS042	1
Gehe-Spring	Excipial [®] U Lipolotio	L0TR167	1
Galderma/Spirig Pharma AG	Excipial [®] U Lipolotio	L0TR187	1
Phoenix WE 16.01.17 EK...	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS122	2
Gehe/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	LotV011	1
Spierig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	R014	1
galderma/G	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS202	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TV121	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	L0TV071	1
Spirig/Fiebig	Excipial [®] Hydrocreme	N013	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS081	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R014	2
Chiesi/Phoenix	Excipial [®] Hydrocreme	L0TV071	1
Caelo	Excipial [®] Hydrocreme	R045	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	R047	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R167	2
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] U Lipolotio	R061	1
Spirig/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R156	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R168	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	R167	1
Spirig/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R146	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	R189	1
Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	R261	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	R262	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	R186	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R171	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	R171	1
Sprig (Galderma)/ G	Excipial [®] U Lipolotio	S123	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S017	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	s017	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	S025	6
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S024	2
Galderma/ Sana	Excipial [®] Hydrocreme	S024	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	s025	1
Galderma/ Sana	Excipial [®] Hydrocreme	S025	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	S045	1
Jenne	Excipial [®] Hydrocreme	S041	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S091	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	S071	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S064	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S132	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S138	2
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S142	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	S122	1
Spirig Pharma/ G	Excipial [®] Hydrocreme	S053	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S147	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S148	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1
Spirig/Fiebig	Excipial [®] U Lipolotio	S143	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S143	1
Galderma/Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	S206	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	S206	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	S203	1
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	T011	1
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	T012	2
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	so25	1
Galderma/Alliance Healt...	Excipial [®] Hydrocreme	S025	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] U Lipolotio	T057	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	T029	2
Galderma / Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	T073/170522EUL	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	T156	2
Kehr/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T029	1
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	V011	2
Spirig/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	V038	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	V011	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V053	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V053	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	V041	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Galderma/Phönic	Excipial [®] Hydrocreme	V061	1
PHÖNIX	Excipial [®] U Lipolotio	T063	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V082	1
Spirig Pharma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme		1
Spirig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN034	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN043	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	lotno86	1
Spirig /Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN044	1
Spirig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTR013	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	LOTN113	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N044	1
Fischar	Excipial [®] U Lipolotio	LOTN085	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N034	2
Spirig / Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	2
Spirig/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N045	2
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U10 Lipolotio	N043	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N123	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	N061	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N058	3
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N014	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	N168	2
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N044	1
AHD	Excipial [®] Hydrocreme	R011	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N086	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R013	2
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R013	1
Spirig / Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	R041	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R111	1
Galaderma	Excipial [®] U Lipolotio	R072	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	R124	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	813993/09	1
Galderma / Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R086	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	R037	1
Sanacorp	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN011	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	LON014	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	M012	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	K013	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M014	2
Spirig/Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTM041	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M034	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M015	1
Sanacorp	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M041	1
Phönic/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N034	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Spirig Pharma AG/GEHE	Excipial [®] Hydrocreme	R011	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N013	1
Alliance/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	N034	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TK131	1
Spirig/ Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	L0TN027	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	M134	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M102	2
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	M085	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	M142	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M182	1
Spirig/ Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	L0TN056	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TN013	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	M091	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	M182	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M146	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	N041	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	N027	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	N058	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N041	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	N032	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N013	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	N032	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U10 Lipolotio	M025	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	N105	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N061	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N086	1
Galderma/Kehr	Lipoderm [®] Lotion	S021	2
Spirig Pharma / Allianc...	Lipoderm [®] Lotion	R044	3
Galderma/AllianceHC	Lipoderm [®] Lotion	S021	3
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	R044	2
Galderma/AllianceHC	Lipoderm [®] Lotion	T011	2
Jenne	Lipoderm [®] Lotion	T011	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	S041	2
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	T011	1
Spirig Pharma/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	T043	2
Galderma/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	S041	1
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	S021	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R011	4
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	L0TR011	1
Spirig/AHD	Lipoderm [®] Lotion	L0TN041	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	R011	2
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R023	8
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	R023	2
Spirig/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	M065	4
Spirig/AHD	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig Pharma AG	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Hans Karrer/Hans Karrer	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	17002	20
GPGrenzach Produktion/P...	Neribas [®] Creme	YY01673	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Creme	YY006KY	1
Phönix / Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01FX3	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Creme	YY005HT	1
Caelo	Neribas [®] Creme	YY01X64	1
Jenapharm/Alliance	Neribas [®] Creme	YY000C3	1
Intendis / Sanacorp	Neribas [®] Creme	24105A	1
Bayer/ Sanacorp	Neribas [®] Creme	YY002L6	1
Jenapharm / Gehe	Neribas [®] Creme	34104C	1
Intendis / Gehe	Neribas [®] Creme	21076A	1
Intendis GmbH	Neribas [®] Creme	24089A	1
Jenapharm/Alliance	Neribas [®] Creme	YY001HS	1
Infectopharm/Phönix	Neuroderm [®] Pflegecreme		4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm/Kehr	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Fiebig	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		6
Chiesi / Gehe	Neribas [®] Creme	32097A	1
Infectopharm/Gehe	Neuroderm [®] Pflegecreme	S0315081	1
Caelo	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Bombastus	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Noweda	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Noweda	Neuroderm [®] Pflege Lotio		2
Sanacorp	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/ Noweda	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		1

- 2693 Spektren von 326 *Apo-Ident*-Kunden aus 1408 Chargen von 105 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	2691	0	16 678
Typ B	0	2207	122	20 738
Typ C	0	801	59	2685

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 99,7770 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9568 %)	94,7617 % (> 94,6329 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4542 %)	93,1395 % (> 92,7907 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30634	30634	0,00	25,85
30635	30635	0,00	34,49
30713	30713	0,00	26,54
30722	30722	0,00	46,14
30725	30725	0,00	32,93
30732	30732	0,00	38,07
30733	30733	0,00	31,49
30772	30772	0,00	21,82
30775	30775	0,00	28,91
30828	30828	0,00	21,69
30845	30845	0,00	17,50
30993	30993	0,00	31,32
31041	31041	0,00	18,60
31050	31050	0,00	30,20
31058	31058	0,00	33,89
31061	31061	0,00	38,47
31066	31066	0,00	28,89
31067	31067	0,00	33,54
31068	31068	0,00	27,76
31070	31070	0,00	18,56
31072	31072	0,00	37,12
31085	31085	0,00	26,19
31089	31089	0,00	20,53
31095	31095	0,00	29,97
31098	31098	0,00	23,32
31102	31102	0,00	43,55
31115	31115	0,00	31,92
31234	31234	0,00	28,64
31236	31236	0,00	31,05
31280	31280	0,00	34,15
31281	31281	0,00	28,43
31307	31307	0,00	15,21
31308	31308	0,00	38,42
31309	31309	0,00	37,27
31511	31511	0,00	21,93
31535	31535	0,00	33,14
31539	31539	0,00	22,95
31578	31578	0,00	29,48
31730	31730	0,00	25,52
31761	31761	0,00	44,02
31772	31772	0,00	19,06
31869	31869	0,00	15,04
31870	31870	0,00	34,83
31873	31873	0,00	24,35
31874	31874	0,00	24,47
32177	32177	0,00	25,69
32178	32178	0,00	34,59

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32767	32767	0,00	27,75
32916	32916	0,00	40,33
32997	32997	0,00	37,24
33194	33194	0,00	30,40
33195	33195	0,00	31,74
33208	33208	0,00	22,46
33213	33213	0,00	22,68
33270	33270	0,00	37,57
33668	33668	0,00	31,53
33669	33669	0,00	30,33
33737	33737	0,00	23,49
33793	33793	0,00	15,63
33968	33968	0,00	39,96
33969	33969	0,00	37,99
34043	34043	0,00	23,77
34044	34044	0,00	21,17
34117	34117	0,00	30,78
34119	34119	0,00	21,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Immortelleöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30450-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Immortelleöl; Oleum helichrysum italicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Immortelleöl	L24113D-113148BAG90451	31138	40	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	L24415DN-122092BAG90451	32069	40	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	114717DNJ-137	33727	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Immortelleöl	L03111DN-102431	30450	40
Taoasis	Immortelleöl	L24415DN-122092BAG90451	32069 [†]	20
Taoasis	Immortelleöl	L17716DN-126770	32975	40
Taoasis	Immortelleöl	L17716DN-124955	33021	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Immortelleöl	L03111DN	1
Taoasis	Immortelleöl	33111D	1
Taoasis	Immortelleöl	L38914DN-118878	2
Taoasis	Immortelleöl	L13613DN	1
Fagron	Immortelleöl	L10712D-111673	1

- 3547 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1843 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Immortelleöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Immortelleöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	140	0	23 471
Typ C	0	5	1	3547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4176 %)	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
31138	31138	0,00	23,80
32069	32069	0,00	23,57
33727	33727	0,00	30,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ingweröl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30451-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ingweröl; Oleum zingiber officinalis; Zingiber officinalis oleum

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ingweröl	130114-110686BAG90451	30958	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	40592A-112718BAG90451	31142	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	1431020-124656	32270	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ingweröl	6454-92725	30451	40
Bombastus	Ingweröl	300690	32569	40
Bombastus	Ingweröl	300690	33014	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ingweröl	6454-92725	1

- 3552 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1847 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ingweröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ingweröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	82	38	23 491
Typ C	0	1	0	3552

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	68,3333 % (> 65,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4860 %)	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
30958	30958	0,00	18,76
31142	31142	0,00	17,92
32270	32270	0,00	27,46

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamille, blau
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	33811-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamille, blau; Echtes Kamillen-Öl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Kamille, blau	00888G25	33811	40	entfällt
Taoasis	Kamille, blau	934	33825	30	entfällt
Taoasis	Kamille, blau	2132-1981	33952	40	entfällt
Primavera	Kamille, blau	00715L25	33963	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 219 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamille, blau	100477-850	33824	40
Taoasis	Kamille, blau	934	33825 [†]	10
Primavera	Kamille, blau	00139C26	34167	40

[†]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.

- 23 521 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Kamille, blau*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamille, blau* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 219
Typ B	0	67	23	23 521
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	74,4444 % (> 71,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33811	33811	0,00	50,09
33825	33825	0,00	23,49
33952	33952	0,00	25,44
33963	33963	0,00	50,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamillenöl, marokkanisch
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30844-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, marokkanisch; Marokkanisches Kamillenöl; Oleum ormenis multicaulis; Ormenis multicaulis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kamillenöl, maro...	140124-116959	31579	40	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, maro...	6121017-122184	31841	40	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, maro...	1629-124596	32269	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6982-1074109BAC90451	30844	40
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	140124-116959	31579 [†]	20
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6121017-122184	31841 [†]	20
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	1629-125295	32480	40
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	1814-126707	33020	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

[†]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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6159-93239	1
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6631-104465	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, marokkanisch* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	158	2	23 451
Typ C	0	1	1	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
31579	31579	0,00	33,49
31841	31841	0,00	36,14
32269	32269	0,00	46,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kamillenöl, röm.
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31254-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, röm.; Oleum anthemis nobilis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kamillenöl, röm.	34561-112874	31254	40	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119823	31686	40	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, röm.	2033-843	33989	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119823	31686 [†]	20
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	32796	40
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	32978	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-116753	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-121467	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119451	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-118138	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1511-122183	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1638-123706	1

- 3546 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1841 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, röm.* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	69	31	23 511
Typ C	0	6	1	3546

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	69,0000 % (> 66,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4156 %)	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
31254	31254	0,00	34,79
31686	31686	0,00	33,87
33989	33989	0,00	33,57

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Karottensamenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31555-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Karottensamenöl; Oleum daucus carota

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Karottensamenöl	937-117443	31555	40	entfällt
Taoasis	Karottensamenöl	1775-125361BAG90451	32812	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Karottensamenöl	937-117443	31555 [†]	20
Taoasis	Karottensamenöl	26058_119083BAG90451	31636	60
Taoasis	Karottensamenöl	1775-125361BAG90451	33203	40
Taoasis	Karottensamenöl	2037	33995	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Karottensamenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	147	13	23 451
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	91,8750 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31555	31555	0,00	32,61
32812	32812	0,00	64,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kreuzkümmelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30449-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kreuzkümmelöl; Oleum cuminum cyminum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kreuzkümmelöl	130910-113031BAG90451	31141	40	entfällt
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32267	40	entfällt
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32904	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kreuzkümmelöl	348912-71369	30449	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32266	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	2016109952-127656	33841	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	2016109952-128855	33873	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kreuzkümmelöl	24081-106027	1
Taoasis	Kreuzkümmelöl	121217-111221	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kreuzkümmelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	40	23 451
Typ C	0	1	1	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	75,0000 % (> 73,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
31141	31141	0,00	157,44
32267	32267	0,00	159,66
32904	32904	0,00	166,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	La Roche-Posay Cold Cream Naturel
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30829-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Cold Cream Naturel

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54J01P	30829	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54K31P	31074	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54LN1P	31765	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54LN1P	31765 [†]	20
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M51P	33262	40
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54P61P	33984	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M01P	1
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M11P	1
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M91P	1
Mea-SanacorpWE10.02.201...	La Roche-Posay Cold Cream Na...	LOT54M91P	1

- 3549 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1844 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	4	0	3549

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4244 %)	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
30829	30829	0,00	88,53
31074	31074	0,00	86,31
31765	31765	0,00	83,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	La Roche-Posay Toleriane
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30827-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Toleriane

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54J901	30827	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54K500	31094	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54N201	32563	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Toleriane	54N600	32759	40
La Roche-Posay	La Roche-Posay Toleriane	54P401	33983	40

- 23 531 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Roche/AHD	La Roche-Posay Toleriane	54J800	1
Caelo	La Roche-Posay Toleriane	54J500	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Toleriane* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	80	0	23 531
Typ C	0	2	0	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
30827	30827	0,00	30,21
31094	31094	0,00	25,10
32563	32563	0,00	28,03

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Latschenkiefernöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31542-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Latschenkiefernöl; Oleum pini pumilionis; Pini pumilionis aetherolum

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Latschenkiefernöl	586-116867	31542	40	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	25599-120877	31689	40	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-127273	32937	40	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	11148-1980	34109	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 85 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Latschenkiefernöl	586-116867	31542 [†]	20
Taoasis	Latschenkiefernöl	25599-120877	31689 [†]	20
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-125163	32811	40
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-125163	entfällt	5

[†]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.

- 23 526 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Latschenkiefernöl	8238-124968	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	8238-126318	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	6635-122703	1

- 3550 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1845 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	68	17	23 526
Typ C	0	2	1	3550

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	80,0000 % (> 76,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4313 %)	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
31542	31542	0,00	32,97
31689	31689	0,00	33,70
32937	32937	0,00	39,33
34109	34109	0,00	33,99

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lemongrasöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30661-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lemongrasöl; Cymbopogonis aetheroleum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Lemongrasöl	263571	30661	40	entfällt
Bombastus	Lemongrasöl	278923	31185	40	entfällt
Bombastus	Lemongrasöl	278526	31187	40	entfällt
Taoasis	Lemongrasöl	130930-116754	31549	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Lemongrasöl	130930-116754	31549 [†]	20
Taoasis	Lemongrasöl	1448-127048	32977	40
Bombastus	Lemongrasöl	294338	33012	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lemongrasöl	270423	1
Primavera	Lemongrasöl	11401144	1
Taoasis	Lemongrasöl	8911011-121890	1
Taoasis	Lemongrasöl	1663-125423	1
Taoasis	Lemongrasöl	130930-115336	1
Taoasis	Lemongrasöl	FFL457-123568	1
Taoasis	Lemongrasöl	13131-112982	1
Taoasis	Lemongrasöl	532897-111140	1

- 3545 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1840 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lemongrasöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	98	2	23 511
Typ C	0	8	0	3545

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	98,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4142 %)	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
30661	30661	0,00	40,15
31185	31185	0,00	33,30
31187	31187	0,00	30,99
31549	31549	0,00	38,38

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Limettenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31544-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Limettenöl; Oleum citrus aurantifolia

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Limettenöl* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Limettenöl	059-117571	31544	40	entfällt
Taoasis	Limettenöl	15506-1458	33874	40	entfällt
Taoasis	Limettenöl	15506-1762	33942	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Limettenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Limettenöl	059-117571	31544 [†]	20
Taoasis	Limettenöl	059-117571	31654	60
Taoasis	Limettenöl	867-124956	32800	40
Taoasis	Limettenöl	867-124956	32976	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Limettenöl	867-124956	1

- 3552 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1847 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Limettenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Limettenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	134	26	23 451
Typ C	0	1	0	3552

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	83,7500 % (> 81,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4860 %)	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
31544	31544	0,00	68,55
33874	33874	0,00	59,43
33942	33942	0,00	59,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Liniment-Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30731-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Amciderm[®] Basiscreme; Excipial[®] U Hydrolotio; Linola[®] Creme; Linola[®] Ö/W-Creme; Linola[®] Sept; Nourivan[™] Antiox

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr. ...	M016	30731	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238482	30834	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	M063	31073	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	334080	31079	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	334010	31133	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	N013	31279	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	31312	20	entfällt
Fagron	Nourivan TM Antiox	14C11-T09-010959	31495	40	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basisc...	313311	31509	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	R014	31536	40	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basisc...	313311	31628	55	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	509361	31856	40	entfällt
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	31958	30	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basisc...	650341	33502	40	entfällt
Fagron	Nourivan TM Antiox	1703842	33789	30	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	707990	34126	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 615 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 18 754 Spektren aus insgesamt 440 Chargen von 150 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 520 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	31312 [†]	20
Fagron	Nourivan TM Antiox	14C11-T09-010959	31495 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	313311	31509 [†]	20
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	R014	31536 [†]	20
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	313311	31628 [†]	20
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	509361	31856 [†]	20
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1503258	31958 [†]	30
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	538331	32758	40
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	603190	32760	40
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1503258	32778	40
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1503258	32822	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	S061	33206	40
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	603190	33257	40
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610960	33259	40
Fagron	Nourivan [™] Antiox	1703842	33789 [†]	10
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	V052	33981	40
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	801520	34129	40

- 23 091 Spektren aus insgesamt 557 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 117 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Excipial [®] U Hydrolotio	L0TR092	1
Spirig Pharma AG/Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	R054	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	R054	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	T011	1
Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	S061	1
Spirig Pharma AG/ NOWEDA	Excipial [®] U Hydrolotio	L0TN022	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	L0TR054	1
Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	N013	1
Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	N013	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	M016	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610960	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	704260	1
Dr. August Wolff GmbH &...	Linola [®] Ö/W-Creme	170522LC/701090	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	505200	4

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. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	510792	1
Sanofi/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	602300	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	602190	3
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	602310	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605410	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605419	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605560	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	606100	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	505560	1
Dr. Wolff GmbH / Phoenix	Linola [®] Ö/W-Creme	606100	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	602300	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	607140	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	705810	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	608900	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	701330	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	138350	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610020	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	434430	3
Dr. Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	505280	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438200	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	504100	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	438360	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438200	2
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	338990	1
Dr. Wolff / Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	431120	4
Wolff / Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	431130	3
Dr. Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	431130	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	431200	3
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	432490	2
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	431250	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432490	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	432970	1
wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	434320	1
AHD	Linola [®] Ö/W-Creme	437110	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	435530	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	437120	1
Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	438350	2
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	434320	2
DR. WOLFF	Linola [®] Ö/W-Creme	234192	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	233140	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	236290	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	233200	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	438350	1
Dr. Wolff/ Anzag	Linola [®] Ö/W-Creme	234193	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238484	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238482	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	1
Dr. Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	233200	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	236281	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238484	1
Dr. Wolff/Anzag	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	4
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	2
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	330751	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	330760	2
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	239181	1
Phoenix/Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	1
Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	333630	2
chiesi / Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	331460	1
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	333880	1
Euro OTC	Linola [®] Ö/W-Creme	333730	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	1
Dr. Wolff / Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	338990	3
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	435080	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	334003	1
Dr. Wolf/GEHE	Linola [®] Ö/W-Creme	437110	1

- 3436 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1787 Chargen von 122 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	615	0	18 754
Typ B	0	470	50	22 958
Typ C	0	112	5	3436

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 99,0244 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9539 %)	90,3846 % (> 89,8077 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4046 %)	95,7265 % (> 93,1624 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30731	30731	0,00	12,75
30834	30834	0,00	35,28
31073	31073	0,00	12,50
31079	31079	0,00	36,45
31133	31133	0,00	35,02
31279	31279	0,00	12,38
31312	31312	0,00	32,03
31495	31495	0,00	22,14
31509	31509	0,00	34,82
31536	31536	0,00	12,63
31628	31628	0,00	34,96
31856	31856	0,00	35,28
31958	31958	0,00	22,59
33502	33502	0,00	36,95
33789	33789	0,00	20,80
34126	34126	0,00	37,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Linola [®] Fett Creme / Linola [®] H Fett N / Alfason [®] ...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30724-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair; Alfason[®] Repair; Linola[®] Fett; Linola[®] Fett Creme; Linola[®] H Fett N

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	12F18/77	30724	50	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	235260	30771	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	13E16/76	31069	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	333080	31092	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	337280	31096	40	entfällt
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	16G60/75	32993	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	611060	33211	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	611011	33243	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	612211	33260	40	entfällt
LEO Pharma GmbH	Alfason [®] Repair	17E20/75	33790	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	801410	34128	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 450 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 18 919 Spektren aus insgesamt 443 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 245 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	231610	30576	40
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	12F18/77	30724 [†]	5
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	603230	32560	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	603820	32561	40
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	15K07/77	32562	40
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	611060	33038	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	607250	34125	40

- 23 366 Spektren aus insgesamt 563 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Alfason® Repair	15J09/75	1
Phoenix	Alfason® Repair	15/03/75	1
Astellas	Alfason® Repair	13H02/76	1
Sanofi/Noweda	Linola® Fett Creme	501000	1
Wolff/Noweda	Linola® Fett Creme	501230	1
dr.wolff	Linola® Fett Creme	337770	1
Dr. Wolff / Gehe	Linola® Fett Creme	337860	1
Wolff / Wolff	Linola® Fett Creme	431190	1
Caelo	Linola® Fett Creme	435161	1
Caelo	Linola® Fett Creme	438070	1
Dr. Wolff / Anzag	Linola® Fett Creme	237710	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	437270	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Linola® Fett Creme	231060	1
Dr.Wolff/NOW	Linola® Fett Creme	435160	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	432591	1
Dr. Wolff	Linola® Fett Creme	237920	1
Wolff/Phönix	Linola® Fett Creme	337770	1
Caelo	Linola® Fett Creme	238540	1
Phönix	Linola® Fett Creme	238540	1
dr.wolff	Linola® Fett Creme	337760	1

- 3533 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1830 Chargen von 122 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	450	0	18 919
Typ B	0	245	0	23 345
Typ C	0	19	1	3533

Die Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 98,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 97,5510 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4080 %)	95,0000 % (> 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
30724	30724	0,00	19,80
30771	30771	0,00	19,32
31069	31069	0,00	8,65
31092	31092	0,00	20,89
31096	31096	0,00	22,82
32993	32993	0,00	14,75
33211	33211	0,00	26,14
33243	33243	0,00	25,05
33260	33260	0,00	24,17
33790	33790	0,00	19,90
34128	34128	0,00	29,44

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lipolotio urea 5% F Körperlotion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30973-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lipolotio urea 5% F Körperlotion; Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Lipolotio urea 5...	1205050	30973	80	entfällt
Allergika	Lipolotio urea 5...	13112021	31766	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperperlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	13112021	31766 [†]	20
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	1502011	32766	40
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	1502011	33482	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	0	0	3553

Die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
30973	30973	0,00	28,88
31766	31766	0,00	40,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lygal[®] Kopfsalbe N 3%**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **20.09.2018**
Berichtsnummer **31049-2018-09-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lygal[®] Kopfsalbe N 3%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe...	124311	31049	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe...	143710	31763	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	143710	31763 [†]	20
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	160732	32763	40
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	160732	33261	40
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	181802	34127	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Almirall	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	181908	1
TaurusPharma/Noweda	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	141703	1
Taurus Pharma	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	134507	1

- 3550 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1845 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	140	0	23 471
Typ C	0	3	0	3550

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4313 %)	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
31049	31049	0,00	39,12
31763	31763	0,00	38,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lygal [®] Salbengrundlage
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31014-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lygal[®] Salbengrundlage

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	121302P	31014	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	154841	32749	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	32772	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	33244	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	124904P	31704	60
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	164201	33297	40
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	174104	33988	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal*[®] *Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	133402	1
TAURUS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	141602T	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	141601T	1
Taurus/ Phönix	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	1
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	141601P	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	141603	2
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	141601P	1
TAURUS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	154841	1
Finteler Apotheke	Lygal [®] Salbengrundlage	1704011	1
Phoenix WE: 08.11.17 20...	Lygal [®] Salbengrundlage	1728032	1
Taurus Pharma GmbH	Lygal [®] Salbengrundlage	1728032	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	175007	1
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage		1
almirall/gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	124803	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	124803	2
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Taurus Pharma	Lygal [®] Salbengrundlage	133401P	1
Taurus Pharma	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	2
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	2

- 3529 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1834 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal*[®] *Salbengrundlage* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal*[®] *Salbengrundlage* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	94	46	23 471
Typ C	0	9	15	3529

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	67,1429 % (> 65,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4073 %)	37,5000 % (> 25,0000 %)

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
31014	31014	0,00	22,46
32749	32749	0,00	26,85
32772	32772	0,00	35,51
33244	33244	0,00	31,22

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Majoranöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30454-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Majoranöl; Majoranae aetheroleum; Oleum Majoranae

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Majoranöl	130312-111991BAG90451	31137	40	entfällt
Taoasis	Majoranöl	3701004-121123	32067	40	entfällt
Caelo	Majoranöl	16170005	32819	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Majoranöl	29293-98717	30454	40
Taoasis	Majoranöl	3701004-121123	32067 [†]	20
Taoasis	Majoranöl	1838-125624	32478	40
Caelo	Majoranöl	16170005	32919	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Majoranöl	12041602	7
Taoasis	Majoranöl	130312-111347	1
Taoasis	Majoranöl	130312-111870	1
Taoasis	Majoranöl	130910-116960	1
Caelo	Majoranöl	13041601	1
Taoasis	Majoranöl	130910-117430	1
Caelo	Majoranöl	13121301	1
Caelo	Majoranöl	15051505	1
Taoasis	Majoranöl	1631-122347	1
Taoasis	Majoranöl	1631-124621	1
Taoasis/Gehe	Majoranöl	29293-98717	1
Taoasis	Majoranöl	3701004-119994	2
Taoasis	Majoranöl	29293-98717	1
Caelo	Majoranöl	13041606	1
Bombastus	Majoranöl	278279	1
Caelo	Majoranöl	13041603	2
Caelo	Majoranöl	14198304	1

- 3528 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1832 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Majoranöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	138	2	23 471
Typ C	0	17	8	3528

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	98,5714 % (> 96,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4072 %)	68,0000 % (> 56,0000 %)

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
31137	31137	0,00	74,23
32067	32067	0,00	45,14
32819	32819	0,00	56,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mandarinenöl, grün
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	33798-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mandarinenöl, grün

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Mandarinenöl, grün	00431E25	33798	40	entfällt
Primavera	Mandarinenöl, grün	00381H25	33806	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Mandarinenöl, grün	00425M25	33960	40

- 23 571 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Mandarinenöl, grün*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mandarinenöl, grün* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mandarinenöl, grün* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	40	0	23 571
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33798	33798	0,00	34,12
33806	33806	0,00	34,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Manukaöl**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **20.09.2018**
Berichtsnummer **31545-2018-09-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Manukaöl; Oleum leptospermum scoparium

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Manukaöl	1235-116650	31545	40	entfällt
Taoasis	Manukaöl	14286-119821	31655	40	entfällt
Taoasis	Manukaöl	83579-2408	33994	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Manukaöl	1235-116650	31545 [†]	20
Taoasis	Manukaöl	14286-119821	31655 [†]	20
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	32799	40
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	33198	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	2
Taoasis	Manukaöl	23694-123569	1
Taoasis	Manukaöl	23694-122415	1
Taoasis	Manukaöl	36968-121509	1

- 3548 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1844 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manukaöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	5	0	3548

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4203 %)	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
31545	31545	0,00	37,16
31655	31655	0,00	36,81
33994	33994	0,00	29,12

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melissenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 33800-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melissenöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Melissenöl	00720H25	33800	40	entfällt
Taoasis	Melissenöl	640	33831	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Melissenöl	00065E26	34166	40

- 23 571 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Melissenöl*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Melissenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melissenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 289
Typ B	0	0	40	23 571
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33800	33800	0,00	21,47
33831	33831	0,00	21,08

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Myrrhenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30748-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Myrrhenöl; Oleum myrrha

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Myrrhenöl	30007-120958	31692	40	entfällt
Taoasis	Myrrhenöl	41197-124418BAG90451	32271	40	entfällt
Taoasis	Myrrhenöl	2206-2428	33992	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Myrrhenöl	22920-105398BAG90451	30748	40
Taoasis	Myrrhenöl	30007-120958	31692 [†]	20
Taoasis	Myrrhenöl	41197-126694	33050	40
Taoasis	Myrrhenöl	41197-126694	33051	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Myrrhenöl	2067-107953	1

- 3552 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1847 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Myrrhenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	98	42	23 471
Typ C	0	0	1	3552

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	70,0000 % (> 67,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4860 %)	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
31692	31692	0,00	148,12
32271	32271	0,00	202,21
33992	33992	0,00	59,71

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Myrtenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 33797-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Myrtenöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Myrtenöl	00401D25	33797	40	entfällt
Taoasis	Myrtenöl	013	33830	40	entfällt
Primavera	Myrtenöl	00877L25	33957	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrtenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Myrtenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Myrtenöl	00971J25	33807	40

- 23 571 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Myrtenöl*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Myrtenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Myrtenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	40	0	23 571
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33797	33797	0,00	32,85
33830	33830	0,00	27,80
33957	33957	0,00	34,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nelkenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31270-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nelkenöl; Caryophylli floris aetheroleum; Gewürznelkenöl; Oleum caryophylli

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Nelkenöl	279132	31035	40	entfällt
Caelo	Nelkenöl	12380605	31270	38	entfällt
Taoasis	Nelkenöl	2891012-116936	31557	40	entfällt
Taoasis	Nelkenöl	1426-120481	31683	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 158 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 211 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 122 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Nelkenöl	12380605	31270 [†]	2
Taoasis	Nelkenöl	2891012-116936	31557 [†]	20
Taoasis	Nelkenöl	1426-120481	31683 [†]	20
Taoasis	Nelkenöl	1598-124689	32938	40
Taoasis	Nelkenöl	1598-124689	32940	40

[†]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*

- 23 489 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nelkenöl	15119304	1
Caelo	Nelkenöl	15316103	1
Primavera	Nelkenöl	47G24	1

- 3550 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1845 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	158	0	19 211
Typ B	0	122	0	23 489
Typ C	0	3	0	3550

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2025 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0820 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4313 %)	k.A. (k.A.)

zuzurechnen.

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31035	31035	0,00	455,57
31270	31270	0,00	453,37
31557	31557	0,00	431,45
31683	31683	0,00	439,20

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neroliöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31260-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Neroliöl; Oleum citrus aurantium var. amara; Oleum neroli

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Neroliöl	91029-115714	31260	40	entfällt
Taoasis	Neroliöl	6142-120057BAG90451	31695	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Neroliöl	6142-120057BAG90451	31695 [†]	20
Taoasis	Neroliöl	125052-124958	32805	40
Taoasis	Neroliöl	125052-124958	33042	40
Taoasis	Neroliöl	071704-1966	33993	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neroliöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	60	80	23 471
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	42,8571 % (> 40,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31260	31260	0,00	46,29
31695	31695	0,00	46,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30721-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031202.1	30721	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031506.1	31672	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S051723.1	34045	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Infectopharm	Neuroderm® Pflegecreme Lipo	S031506.1	31672 [†]	20
Infectopharm	Neuroderm® Pflegecreme Lipo	S071617.2	32739	40
Infectopharm	Neuroderm® Pflegecreme Lipo	S021706.1	33287	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo		1
Infectopharm/AHD	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo		1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1847 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	2	0	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
30721	30721	0,00	31,10
31672	31672	0,00	24,85
34045	34045	0,00	30,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotin**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31019-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotin; (-)-Nicotin; Nikotin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Roth	Nicotin	152183017	31019	20	1402687
Roth	Nicotin	194210173	31508	40	1410523
Roth	Nicotin	194210173	31518	40	entfällt
Roth	Nicotin	116210173	31948	30	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 239 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 105 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Roth	Nicotin	451178717	30376	10
Roth	Nicotin	194210173	31508 [†]	20
Roth	Nicotin	194210173	31518 [†]	20
Roth	Nicotin	116210173	31948 [†]	15
Roth	Nicotin	137210173	33291	40

- 23 506 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	19 239
Typ B	0	105	0	23 506
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31019	31019	0,00	177,85
31508	31508	0,00	176,03
31518	31518	0,00	176,73
31948	31948	0,00	177,56

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Orangen-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31190-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Orangen-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Orangen-Aroma	13123307	31190	40	entfällt
Caelo	Orangen-Aroma	13406108	31402	40	entfällt
Fagron	Orangen-Aroma	13H23-B41-295530	31510	40	entfällt
Caelo	Orangen-Aroma	163470	33100	40	20161221*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Orangen-Aroma	11069914	30335	40
Symrise	Orangen-Aroma	113	30414	40
Fagron	Orangen-Aroma	13H23-B41-295530	31510 [†]	20
Caelo	Orangen-Aroma	162063	32331	40
Caelo	Orangen-Aroma	173005	33881	40
Caelo	Orangen-Aroma	180831	34076	40

- 23 391 Spektren aus insgesamt 564 Chargen von 203 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 64 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Orangen-Aroma	13406104	1
Caelo	Orangen-Aroma	13406108	3
Caelo	Orangen-Aroma	13406101	2
Caelo	Orangen-Aroma	13330207	1
Caelo	Orangen-Aroma	14150706	6
Caelo	Orangen-Aroma	14150703	1
Caelo	Orangen-Aroma	14150707	3
Caelo	Orangen-Aroma	14352906	1
Caelo	Orangen-Aroma	14352903	1
Caelo	Orangen-Aroma	15215401	1
Caelo	Orangen-Aroma		1
Caelo	Orangen-Aroma	15215402	3
Caelo	Orangen-Aroma	14352904	2
Caelo	Orangen-Aroma	15215403	2
Caelo	Orangen-Aroma	14150714	1
Caelo	Orangen-Aroma	15215408	2
Fagron	Orangen-Aroma	14352904	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056105	3
Caelo	Orangen-Aroma	15215410	1
Audor Pharma	Orangen-Aroma	15215409	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056107	2
Caelo	Orangen-Aroma	16347005	3
Allergika/Kehr	Orangen-Aroma	16056107	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056108	1
Caelo	Orangen-Aroma	17055104	1
Caelo	Orangen-Aroma	17300507	2
Sanacorp	Orangen-Aroma	12356503	1
Caelo	Orangen-Aroma	12356502	2
Caelo	Orangen-Aroma	12216712	2
Caelo	Orangen-Aroma	12356503	2
Caelo	Orangen-Aroma	12149707	1
Caelo	Orangen-Aroma	13123305	2
Caelo	Orangen-Aroma	17300501	1
Fagron	Orangen-Aroma	17A30-B02-335197	1
Caelo	Orangen-Aroma	13123309	2
Caelo	Orangen-Aroma	25031304	1
Caelo	Orangen-Aroma	23051201	1
Caelo	Orangen-Aroma	13330206	1

- 3489 Spektren von 331 *Apo-Ident*-Kunden aus 1813 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Orangen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orangen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	213	7	23 391
Typ C	0	63	1	3489

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	96,8182 % (> 95,4545 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4052 %)	98,4375 % (> 93,7500 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31190	31190	0,00	93,60
31402	31402	0,00	90,54
31510	31510	0,00	122,10
33100	33100	0,00	93,65

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Palmarosaöl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30597-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmarosaöl Bio; Oleum cymbopogon martinii; Oleum palmarosae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Palmarosaöl Bio	2461021-121891	31828	40	entfällt
Taoasis	Palmarosaöl Bio	4941003-126708	33043	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Palmarosaöl Bio	17524-105015BAG90451	30597	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	17524-105015BAG90451	30671	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	2461021-121891	31828 [†]	20
Taoasis	Palmarosaöl Bio	4941003-126708	33044	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	104704-129227	33856	40

- 23 431 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111094	1
Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111872	2
Taoasis/Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111872	1

- 3549 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmarosaöl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	172	8	23 431
Typ C	0	4	0	3549

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	95,5556 % (> 93,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4244 %)	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
31828	31828	0,00	157,66
33043	33043	0,00	125,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Panthenol-Salbe Lichtenstein
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30727-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Panthenol-Salbe Lichtenstein

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Winthrop	Panthenol-Salbe ...	2290680H	30727	40	entfällt
Winthrop	Panthenol-Salbe ...	2290718H	31091	40	entfällt
Zentiva Pharm...	Panthenol-Salbe ...	EH4594	31764	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	EH4594	31764 [†]	20
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	GC5567	33284	40
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	GD5661	33425	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Panthenol-Salbe Lichtenstein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
30727	30727	0,00	195,30
31091	31091	0,00	192,16
31764	31764	0,00	161,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Parfümöl Vanille
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30665-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Parfümöl Vanille; Oleum vanillae planifoliae; Vanilleöl; Vanille-Parfümöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Parfümöl Vanille	10293212	30665	40	entfällt
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31191	40	1403100
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31400	40	entfällt
Caelo	Parfümöl Vanille	14284107	31786	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 112 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Parfümöl Vanille	14284107	31786 [†]	20
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	33439	40
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	33440	40
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	entfällt	12

- 23 499 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	112	0	23 499
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,6429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30665	30665	0,00	126,41
31191	31191	0,00	123,44
31400	31400	0,00	123,95
31786	31786	0,00	132,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Patchouli Öl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31547-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Patchouli Öl; Oleum pogostemon cablin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Patchouli Öl	130930-112789	31547	40	entfällt
Caelo	Patchouli Öl	14167204	31619	40	entfällt
Taoasis	Patchouli Öl	FFL735-123003	32172	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Patchouli Öl	130930-112789	31547 [†]	20
Caelo	Patchouli Öl	14167204	31619 [†]	20
Taoasis	Patchouli Öl	1633-126207	33031	40
Taoasis	Patchouli Öl	1633-126207	33032	40
Taoasis	Patchouli Öl	P29-1186	34113	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Patchouli Öl	33474-119161	1
Taoasis	Patchouli Öl	130930-116684	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patchouli Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	62	98	23 451
Typ C	0	1	1	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	38,7500 % (> 36,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
31547	31547	0,00	23,33
31619	31619	0,00	32,96
32172	32172	0,00	38,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pfefferminzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30930-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Japanisches Heilöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum menthae piperitae dopp. rectific.

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Pfefferminzöl	443428-83579	30930	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	525728-109217B	30965	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	2016104277-125426	32481	40	entfällt
Primavera	Pfefferminzöl	00098J25	33809	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Pfefferminzöl	2016104277-126375	32804	40
Taoasis	Pfefferminzöl	104277-126684	33030	40
Primavera	Pfefferminzöl	00374B26	33958	40
Primavera	Pfefferminzöl	00221G26	34168	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pfefferminzöl	12114225	1
Taoasis	Pfefferminzöl	24699-117643	1
Taoasis/Kehr	Pfefferminzöl	127711	1
Fagron	Pfefferminzöl	15B11-B08-304117	1
Taoasis	Pfefferminzöl	40076-120885	1
Taoasis	Pfefferminzöl	41798-121607	1
Bombastus	Pfefferminzöl	286204	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-125104	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-125729	1
Taoasis/ Kehr	Pfefferminzöl	41798-120746H08	1
Taoasis	Pfefferminzöl	52216-123564	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-126008	1

- 3541 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1836 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	146	14	23 451
Typ C	0	12	0	3541

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	91,2500 % (> 89,3750 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4108 %)	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
30930	30930	0,00	90,84
30965	30965	0,00	92,58
32481	32481	0,00	82,61
33809	33809	0,00	78,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ravensara**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 30386-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ravensara

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ravensara	231012-118739	31635	40	entfällt
Taoasis	Ravensara	1687-125316	32803	40	entfällt
Taoasis	Ravensara	1687-966	33854	40	entfällt
Taoasis	Ravensara	1687-966	33872	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ravensara	T170I11	30386	40
Taoasis	Ravensara	231012-118739	31635 [†]	20
Taoasis	Ravensara	1687-125316	33029	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ravensara	231012-119831	1
Taoasis	Ravensara	1687-125316	1
Taoasis	Ravensara	2101005-116830	3
Taoasis	Ravensara	231012-118738	1
Taoasis	Ravensara	231012-120291	1
Taoasis	Ravensara	9331006-121650	3
Taoasis	Ravensara	231012-118739	2
Taoasis	Ravensara	231012-118892	1

- 3540 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1840 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ravensara* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ravensara* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	13	0	3540

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4102 %)	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
31635	31635	0,00	22,67
32803	32803	0,00	25,34
33854	33854	0,00	25,42
33872	33872	0,00	24,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosen-Geranie-Öl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30536-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosen-Geranie-Öl Bio; Oleum pelargonium graveolens

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-119997	31698	40	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-121893	31776	40	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-121893	31951	40	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	1616008-125056	33036	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	zu erfassen	30536	40
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-119997	31698 [†]	20
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-121893	31776 [†]	20
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-121893	31951 [†]	20
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1616008-125056	33037	40
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2260-2430	34042	40

- 23 431 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Rosen-Geranie-Öl Bio	22625-106677	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-120292	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-119121	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	401011-117806	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1500969-123554	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-121337	1
Biofrid	Rosen-Geranie-Öl Bio	5010	1
Taoasis/Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	22625-104463	1
Primavera	Rosen-Geranie-Öl Bio	8304131	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	401011-117641	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130111-110467	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130111-112615	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130729-113060	1

- 3539 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1835 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosen-Geranie-Öl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	180	0	23 431
Typ C	0	14	0	3539

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4098 %)	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
31698	31698	0,00	32,31
31776	31776	0,00	37,15
31951	31951	0,00	37,95
33036	33036	0,00	35,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosenholzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31556-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosenholzöl; Oleum aniba roseodora

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Rosenholzöl	11572-116545	31556	40	entfällt
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-120355	31688	40	entfällt
Taoasis	Rosenholzöl	42543-2657	34106	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Rosenholzöl	11572-116545	31556 [†]	20
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-120355	31688 [†]	20
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	32801	40
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	33048	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-1200355	1
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-121143	2
Taoasis	Rosenholzöl	5101017-122566	2
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	2
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124243	1
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-123299	1
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-122041	2

- 3542 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1841 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Rosenholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosenholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	11	0	3542

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4114 %)	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
31556	31556	0,00	48,24
31688	31688	0,00	54,65
34106	34106	0,00	43,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosmarin Campheröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	33803-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosmarin Campheröl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Rosmarin Campheröl	00536K25	33803	40	entfällt
Primavera	Rosmarin Campheröl	00559B26	33959	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Rosmarin Campheröl	00179G26	34170	40

- 23 571 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Rosmarin Campheröl*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Rosmarin Campheröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosmarin Campheröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	40	0	23 571
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33803	33803	0,00	22,50
33959	33959	0,00	21,90

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Salbe Asche Basis / Neribas®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30774-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Salbe Asche Basis / Neribas®; Asche Basis® Salbe; Neribas® Salbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Chiesi	Asche Basis® Salbe	21038A	30774	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis® Salbe	21038A	30833	40	entfällt
Bayer	Neribas® Salbe	21053B	30969	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bayer	Neribas [®] Salbe	21053B	30994	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	21038A	31080	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	31064C	31093	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas[®]*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 129 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas[®]*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00TJ0	32564	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32590	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32924	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32927	40
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY016EC	33288	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	17072A	33840	40

- 23 371 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 88 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	32048A	2
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	31045A	4
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Salbe	33050A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	41052A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Salbe	41053A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	41054A	3
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Salbe	41053A	1
Sanacorp/Chiesi WE:31.0...	Asche Basis [®] Salbe	41054A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Salbe	42056A	1
chiesi	Asche Basis [®] Salbe	42055A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	51059A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	510604	1
CHIESI/ NOWEDA	Asche Basis [®] Salbe	51060A	2
chiesi	Asche Basis [®] Salbe	44057A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	52062A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	52062A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	52063A	3
Chiese/Sanacorp WE:07.0...	Asche Basis [®] Salbe	52062A	1
WE:27.02.2016 Sanacor...	Asche Basis [®] Salbe	52063A	1
WE:Sanacorp 26.10.2016 ...	Asche Basis [®] Salbe	52064A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	53065A	4
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	61066A	2
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	61067A	1
Sanacorp WE: 13.01.17 ...	Asche Basis [®] Salbe	61067A	2
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	63068A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	63069A	3
SanacorpWE:9.12.2016 ...	Asche Basis [®] Salbe	63068A	1
Sanacorp WE 29.04.17 -8...	Asche Basis [®] Salbe	63070A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	63068A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	63070A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71071A	1
Noweda	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71073A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	72074A	2
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	72074A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	73076A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	21039A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	23042A	1
Anzag/Ichtyol-Gesellsch. ...	Asche Basis [®] Salbe	23043A	1
Phönix	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	32048A	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	34051A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Jenapharm/ Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY006JT	3
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY006JT	1
Jenapharm/ Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm/Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00K7E	2
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm/Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	2
Jenapharm/Noweda	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00TJ0	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00CC8	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY016LN	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY017LF	1
Jenapharm/Phönix	Neribas [®] Salbe	YY01KHH	1

- 3465 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1806 Chargen von 122 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Salbe Asche Basis / Neribas[®]* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbe Asche Basis / Neribas[®]* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 129
Typ B	0	240	0	23 331
Typ C	0	85	3	3465

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4048 %)	96,5909 % (> 93,1818 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30774	30774	0,00	36,33
30833	30833	0,00	38,01
30969	30969	0,00	37,53
30994	30994	0,00	34,96
31080	31080	0,00	35,89
31093	31093	0,00	28,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Salbeiöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31139-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Oleum salviae; Salvia officinalis oleum

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Salbeiöl	526975-112642BAG90451	31139	40	entfällt
Taoasis	Salbeiöl	34052-114939	31257	40	entfällt
Taoasis	Salbeiöl	8461016-122272	31783	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Salbeiöl	8461016-122272	31783 [†]	20
Taoasis	Salbeiöl	8461016-126496	33034	40
Taoasis	Salbeiöl	8461016-126496	33035	40
Taoasis	Salbeiöl	24858-79297	36005	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Salbeiöl	21190-118009	1
Taoasis	Salbeiöl	13988-117449	1
Taoasis	Salbeiöl	21190-119239	1
Taoasis	Salbeiöl	29944-120889	1
Taoasis	Salbeiöl	29944-120965	1

- 3548 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1843 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	106	34	23 471
Typ C	0	5	0	3548

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	75,7143 % (> 73,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4203 %)	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
31139	31139	0,00	35,23
31257	31257	0,00	36,90
31783	31783	0,00	32,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicyl-Vaselin 10%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31521-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicyl-Vaselin 10%; Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	287820	31521	40	entfällt
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	291886	31629	55	entfällt
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	310227	33473	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 135 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 234 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	287820	31521 [†]	20
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	291886	31629 [†]	20
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	302737	32741	40
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	309004	33416	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicyl-Vaselin 10%	15394702	1
Eigenrezeptur	Salicyl-Vaselin 10%	150702	1
Caelo	Salicyl-Vaselin 10%	16120701	2
Caelo	Salicyl-Vaselin 10%	16214203	1
Caelo	Salicyl-Vaselin 10%	16214202	1
Bombastus	Salicyl-Vaselin 10%	293212	1

- 3546 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1842 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	135	0	19 234
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	6	1	3546

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,5556 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4156 %)	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
31521	31521	0,00	69,46
31629	31629	0,00	69,24
33473	33473	0,00	70,07

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sandelholzöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 33799-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sandelholzöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Sandelholzöl	00891G25	33799	40	entfällt
Primavera	Sandelholzöl	00141L25	33801	40	entfällt
Taoasis	Sandelholzöl	145-505	33832	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Sandelholzöl	128319	33833	40
Primavera	Sandelholzöl	00474C26	34173	40

- 23 531 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sandelholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sandelholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	80	0	23 531
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33799	33799	0,00	155,14
33801	33801	0,00	161,18
33832	33832	0,00	140,71

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Schafgarbenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	33795-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Schafgarbenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Schafgarbenöl	00516E25	33795	40	entfällt
Taoasis	Schafgarbenöl	2041-316	33822	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Schafgarbenöl	128700	33823	40
Primavera	Schafgarbenöl	00677E26	34174	40

- 23 531 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Schafgarbenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Schafgarbenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	79	1	23 531
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
33795	33795	0,00	52,75
33822	33822	0,00	22,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Loti...
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30839-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Sebexol[®] Basic pH 5 Rezepturgrundlage; Sebexol[®] Creme-Lotio pH 5; Wofacutan Waschlotion

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	<i>Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe</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 *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1220	30839	40	1403097
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0974.12	30972	80	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0389.13	31065	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1317	31103	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Basic p...	1307	31104	40	1403098
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1412	31592	30	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1531	31839	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Basic p...	1522	31961	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Creme-L...	1552.2	32743	40	entfällt
Devesa	Sebexol [®] Basic p...	1638124	32744	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	16001	33190	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	16002	33191	40	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0868.16	33483	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	18002	34116	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 590 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 18 779 Spektren aus insgesamt 441 Chargen von 151 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 415 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1131	30521	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1412	31592 [†]	15
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	31839 [†]	20
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	31961 [†]	20
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	32907	40
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	32908	40
Kesla Pharma	Wofacutan Waschlotion	0729.16	32913	40
Kesla Pharma	Wofacutan Waschlotion	0729.16	32914	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	16003	33192	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	16004	33193	40
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	33427	40
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	33432	40

- 23 196 Spektren aus insgesamt 560 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 217 Spektren von 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 77 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 67 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	3
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	4
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	3
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	2
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1307	5
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	5
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	4
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	1
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	4
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	2
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	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
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	3
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	2
Devesa / Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Phönix / Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1683124	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	170420S/1620117	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	170516S/1644102	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	1
Dr. Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1708120	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	2
devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	3
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	2
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1417	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1430	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1447	3
Devesa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1426	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	2
Astellas	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	2
Devesa/Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504/01	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	2
Devesa/Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	1
Hedinger/Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	2
Fagron	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1517	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1505	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	3
Rondell Apotheke	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	2
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1524	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1530	2
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Dr. Wolff	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		2
Devesea	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604128	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1552	1
Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604129	1
sanacorp, 27.9.16,4,312EUR	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604328	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604228	1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604129	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605201	3
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604328	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1644102	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1708120	2
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1620117	1
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Devesa/Sanacorp WE: 09...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1807113	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	1
Devesa / Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802108/01	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	12
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743125	1
DEVESA Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1335	2
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1338	1
devesa/gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1356	1
devesa/gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1346	1
Bombastus	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1346	2
Sebexol/ Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1403	1
Devesa/ Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1404	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	2
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1416	1
Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	2
Devesa Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	1
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Fagron	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	1
Sebexol/ Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Fagron	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1510	2
Noweda/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	2x1407	1
Eigenherstellung	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1318	2
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1131	2
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1215	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Ichthyol	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	2
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1239	1
Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1239	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...		3
Devesa Dr.Reingraber Gm...	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1244	1
Devesa/AHD	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1245	4
Devesa Dr.Reingraber Gm...	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1303	1
Sebexol/AHD	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1303	2
Holdermann	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1307	1
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1313	2
Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1313	1
Devesa/Gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sebexol	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1313	1
Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1307	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Sebexol	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1333	1
Phönix Gotha	Wofacutan Waschlotion	97913	1

- 3336 Spektren von 332 *Apo-Ident*-Kunden aus 1771 Chargen von 121 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	18 779
Typ B	0	415	0	23 196
Typ C	0	216	1	3336

Die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 98,9831 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	100,0000 % (> 98,5542 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4043 %)	99,5392 % (> 98,1567 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30839	30839	0,00	21,63
30972	30972	0,00	24,35
31065	31065	0,00	25,72
31103	31103	0,00	21,41
31104	31104	0,00	19,32
31592	31592	0,00	19,72
31839	31839	0,00	17,93
31961	31961	0,00	16,91
32743	32743	0,00	20,52
32744	32744	0,00	16,90
33190	33190	0,00	21,12
33191	33191	0,00	19,86
33483	33483	0,00	25,20
34116	34116	0,00	18,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Siam-Benzoe**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 20.09.2018
Berichtsnummer 31490-2018-09-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Siam-Benzoe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Siam-Benzoe	3602151	31490	40	entfällt
Primavera	Siam-Benzoe	00051M23	31844	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Siam-Benzoe	3602151	31490 [†]	20
Primavera	Siam-Benzoe	00051M23	31844 [†]	20
Primavera	Siam-Benzoe	00218C24	32184	40
Primavera	Siam-Benzoe	00606B26	34171	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Siam-Benzoe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Siam-Benzoe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	83	37	23 491
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	69,1667 % (> 66,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31490	31490	0,00	381,43
31844	31844	0,00	277,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Solutio Cordes®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30996-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Solutio Cordes®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Ichthyol	Solutio Cordes®	12B006	30996	40	entfällt
Ichthyol	Solutio Cordes®	13B001	31076	40	entfällt
Ichthyol	Solutio Cordes®	15B005	32065	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Ichthyol	<i>Solutio Cordes</i> [®]	09B008	30224	40
Ichthyol	<i>Solutio Cordes</i> [®]	15B005	32065 [†]	20
Ichthyol	<i>Solutio Cordes</i> [®]	15B005	32483	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 47 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichthyol /Noweda	Solutio Cordes [®]	138002	1
ICHTYOL-GESELLSCHAFT	Solutio Cordes [®]	13B001	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	13B002	3
Gehe/Ichthyol	Solutio Cordes [®]	14b006	1
Phönix	Solutio Cordes [®]	13B002	1
Caelo	Solutio Cordes [®]	148012	1
Ichthyol Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	14B006	1
Ichthyol / Gehe	Solutio Cordes [®]	14B006	1
Ichthyol Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	14B012	1
Ichthyol/Noweda	Solutio Cordes [®]	15B005	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	14B011	1
Ichthyol / E	Solutio Cordes [®]	15B005	3
Ichthyol / G	Solutio Cordes [®]	14B012	1
Ichthyol/Noweda	Solutio Cordes [®]	14B012	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	15B001	1
Ichthyol-Gesellschaft	Solutio Cordes [®]	15B005	1
Ichthyol / E	Solutio Cordes [®]	16B005	2
Fiebig	Solutio Cordes [®]	22314	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	12B0005	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes [®]	12B005	15
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	12B005	1
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	12B006	1
Ichthyol /Noweda	Solutio Cordes [®]	12B005	1
Ichthyol- Gesellschaft ...	Solutio Cordes [®]	13B001	1
Ichtyol	Solutio Cordes [®]	12B006	2
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	13B001	1
Ichtyol	Solutio Cordes [®]	13B002	1

- 3506 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1833 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	70	30	23 511
Typ C	0	45	2	3506

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	70,0000 % (> 67,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4057 %)	95,7447 % (> 89,3617 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30996	30996	0,00	73,15
31076	31076	0,00	76,21
32065	32065	0,00	77,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spanischhopfenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31554-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spanischhopfenöl; Oleum origani cretici; Oreganoöl; Origanumöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Spanischhopfenöl	0131022-117999	31554	40	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	7921018-119483	31779	40	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	43878A-125814	32769	40	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	44314A-129096	33649	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Spanischhopfenöl	0131022-117999	31554 [†]	20
Taoasis	Spanischhopfenöl	7921018-119483	31779 [†]	20
Taoasis	Spanischhopfenöl	43878A-123201	32939	40

[†]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.

- 23 531 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Spanischhopfenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spanischhopfenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 209
Typ B	0	80	0	23 531
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31554	31554	0,00	99,91
31779	31779	0,00	141,90
32769	32769	0,00	50,14
33649	33649	0,00	52,99

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spearmintöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30453-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spearmintöl; Oleum mentha spicata

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Spearmintöl	33894-111575BAG90451	31135	30	entfällt
Taoasis	Spearmintöl	946-120296	31685	40	entfällt
Taoasis	Spearmintöl	421012-129111	33481	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 259 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Spearmintöl	27537-96244	30453	40
Taoasis	Spearmintöl	946-120296	31685 [†]	20
Taoasis	Spearmintöl	421012-126408	33200	40
Taoasis	Spearmintöl	421012-126408	33201	40

- 23 471 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Spearmintöl	27537-96244	1
Taoasis	Spearmintöl	421012-123260	1
Taoasis	Spearmintöl	421012-125373	1

- 3550 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1845 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Spearmintöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spearmintöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 259
Typ B	0	130	10	23 471
Typ C	0	3	0	3550

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9538 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	92,8571 % (> 90,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4313 %)	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
31135	31135	0,00	66,73
31685	31685	0,00	62,89
33481	33481	0,00	53,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Stomahesive® Adhäsivpaste
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30974-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stomahesive® Adhäsivpaste

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adh...	2D117	30974	70	entfällt
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adh...	2M084	31087	40	entfällt
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adh...	6L039	33474	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 219 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 114 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adhäsivpaste	2D117	30974 [†]	10
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adhäsivpaste	6D079	32761	40
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adhäsivpaste	5G062	32954	40
Convatec	Stomahesive® Adhäsivpaste	5G062	entfällt	24

- 23 497 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stomahesive® Adhäsivpaste* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 219
Typ B	0	114	0	23 497
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,7368 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
30974	30974	0,00	51,67
31087	31087	0,00	56,88
33474	33474	0,00	56,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Teebaumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30959-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum melaleuca alternifolia

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Teebaumöl	533902-109942BAG91303	30959	40	entfällt
Taoasis	Teebaumöl	34828-113642BAG91303	31134	40	entfällt
Taoasis	Teebaumöl	44737-121997	31762	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 112 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Teebaumöl	44737-121997	31762 [†]	20
Taoasis	Teebaumöl	52642-125539	33017	40
Taoasis	Teebaumöl	52642-124527	33018	40
Taoasis	Teebaumöl	52642-125539BAG91303	entfällt	12

- 23 499 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Teebaumöl	1469-117418	2
Caelo	Teebaumöl	15051806	2
Caelo	Teebaumöl	15051807	1
Caelo	Teebaumöl	15337106	1
Caelo	Teebaumöl	15337105	1
Taoasis	Teebaumöl	20269-116833	2
Taoasis	Teebaumöl	28348-119841	1
Taoasis	Teebaumöl	28348-121515	1
Taoasis	Teebaumöl	28348-121597	2
Taoasis	Teebaumöl	52642-12078	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-124559	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-124919	1

- 3537 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1836 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	112	0	23 499
Typ C	0	16	0	3537

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,6429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4090 %)	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
30959	30959	0,00	80,48
31134	31134	0,00	83,44
31762	31762	0,00	91,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thymianöl, rot
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30929-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl, rot; Oleum thymus vulgaris

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Thymianöl, rot	31911-109378	30929	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	9434-115427	31259	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-124964	32482	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	1829-125364	32981	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-2943	34103	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 19 169 Spektren aus insgesamt 449 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Thymianöl, rot	40517-121881	32472	40

- 23 571 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Thymianöl, rot	25394-118296	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-124964	1
Taoasis	Thymianöl, rot	32444-118785	4
Taoasis	Thymianöl, rot	14381-117385	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-122852	1
Taoasis	Thymianöl, rot	33635-120088	1
Taoasis	Thymianöl, rot	9434-115525	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-122713	1
Taoasis	Thymianöl, rot	33092-111620	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-123574	1
Taoasis	Thymianöl, rot	40517-121881	2

- 3538 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1837 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, rot* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 169
Typ B	0	40	0	23 571
Typ C	0	13	2	3538

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9532 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4094 %)	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
30929	30929	0,00	28,54
31259	31259	0,00	21,57
32482	32482	0,00	42,71
32981	32981	0,00	32,36
34103	34103	0,00	79,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thymianöl, weiß / Korianderöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31552-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl, weiß / Korianderöl; Korianderöl; Oleum coriandri; Thymianöl, weiss

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Korianderöl	9324-114961	31552	40	entfällt
Taoasis	Korianderöl	25134-117444	31690	40	entfällt
Taoasis	Korianderöl	104709-126301	32792	40	entfällt
Primavera	Thymianöl, weiss	01067J25	33796	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, weiss	111400-970	33818	40	entfällt
Primavera	Thymianöl, weiss	00593E26	34176	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 19 129 Spektren aus insgesamt 448 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Korianderöl	9324-114961	31552 [†]	20
Taoasis	Korianderöl	25134-117444	31690 [†]	20
Taoasis	Korianderöl	104709-127188	33053	40
Taoasis	Thymianöl, weiss	925	33819	40
Taoasis	Korianderöl	9291-1307	33990	40

- 23 451 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Thymianöl, weiß / Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Korianderöl	15229607	1
GEHE	Korianderöl	17050403	1
Caelo	Korianderöl	16140401	1

- 3550 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1845 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	19 129
Typ B	0	148	12	23 451
Typ C	0	2	1	3550

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

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	92,5000 % (> 90,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4313 %)	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
31552	31552	0,00	19,98
31690	31690	0,00	16,83
32792	32792	0,00	25,14
33796	33796	0,00	43,26
33818	33818	0,00	21,31
34176	34176	0,00	50,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vetiver Bourbon Öl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31546-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vetiver Bourbon Öl; Oleum vetiveria zizanoides

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-116418	31546	40	entfällt
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119962	31684	40	entfällt
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-128198	33647	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-116418	31546 [†]	20
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119962	31684 [†]	20
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124922	32810	40
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124922	33046	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-122195	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119174	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124600	2

- 3548 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1845 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vetiver Bourbon Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	5	0	3548

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4203 %)	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
31546	31546	0,00	32,65
31684	31684	0,00	30,72
33647	33647	0,00	30,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wacholderbeeröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31559-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wacholderbeeröl; Juniperi aetheroleum; Oleum juniperi e baccarae; Wacholderöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-116757	31559	40	entfällt
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-120900	31687	40	entfällt
Taoasis	Wacholderbeeröl	02JB0B-126047	32809	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-116757	31559 [†]	20
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-120900	31687 [†]	20
Taoasis	Wacholderbeeröl	02JB0B-127283	32932	40
Taoasis	Wacholderbeeröl	1713-128196	33651	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wacholderbeeröl	16160706	1
Taoasis	Wacholderbeeröl	155-118896	1

- 3551 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1846 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	80	40	23 491
Typ C	0	2	0	3551

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4450 %)	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
31559	31559	0,00	25,15
31687	31687	0,00	26,75
32809	32809	0,00	22,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wachssalbe (stabilisiert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31111-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachssalbe (stabilisiert); Unguentum cereum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wachssalbe (stab...	13072102	31111	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	13307701	31167	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	14073701	31444	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	154243	31911	40	20151217*
Caelo	Wachssalbe (stab...	154244	31912	40	20151217*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 19 169 Spektren aus insgesamt 449 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	09361101	30267	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	30967	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	154243	31911 [†]	20
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	154244	31912 [†]	20
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	161215	32117	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	161334	32118	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	171714	33550	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	172942	34024	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.

- 23 331 Spektren aus insgesamt 562 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 222 Spektren von 91 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13307802	11
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15025801	16
VDL;6,45EUR;21.10.14	Wachssalbe (stabilisiert)	14235901	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14235901	11
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15205402	10
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	9
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16133401	11
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12033701	6
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1218702	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1021303	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11321302	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	7071204	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12033602	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11355202	1
Anzag 07.12.12	Wachssalbe (stabilisiert)	12128702	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12209402	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352051	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12378701	8
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	12
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13159302	8
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13307701	16
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	20121305	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	20051012-1	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	13
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1407301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14072801	1
AHD	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	140737012	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14073801	6
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	140737701	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14236001	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14236002	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15025702	8
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	15205402	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1524301	1
Henry Lamotte Olis GmbH...	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424401	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424402	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16121501	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16121502	4
Caeol/Phoenix	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	4
Gehe	Wachssalbe (stabilisiert)	16133401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17015002	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	3
GEHE	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Caesar und Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17014901	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	2113Q-03212	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	28051511	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1114E3212	1
Sanacoro W.E:06.03.18 ...	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11355201	2
Anzag	Wachssalbe (stabilisiert)	12033701	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12209401	3
Caesar & Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	1
Gehe	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13159303	2
Celo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424402	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	U-150513-2	1

- 3331 Spektren von 323 *Apo-Ident*-Kunden aus 1800 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wachssalbe (stabilisiert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachssalbe (stabilisiert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 169
Typ B	0	280	0	23 331
Typ C	0	219	3	3331

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9525 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4043 %)	98,6486 % (> 97,2973 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31111	31111	0,00	39,17
31167	31167	0,00	40,53
31444	31444	0,00	39,47
31911	31911	0,00	35,64
31912	31912	0,00	42,48

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **20.09.2018**
Berichtsnummer **30730-2018-09-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Warzensalbe Infe. ...	S031201.1	30730	40	entfällt
Infectopharm	Warzensalbe Infe. ...	S031201.1	30905	40	entfällt
Infectopharm	Warzensalbe Infe. ...	S121103.1	30906	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S021601.1	32593	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S071602.1	32953	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S071602.1	33515	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 85 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
InfectoPharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	716A-03898	1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		31
Euro OTC	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
gehe/infecto	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm / Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectopharmNoweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Phoenix Le...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Kehr	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/K	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S0215011	1
Caelo	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S0215011	3
Infectopharm/Noweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		5
Infectopharm Arzneimittel	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm/Alliance H...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/Noweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm / Alliance...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Eigenherstellung	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infecto/Spangro	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm/G	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Sanacorp	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm/Phoenix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Noweda/Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Fagron	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Ichthyol-Gesellschaft C...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/AHD	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Phönix Gotha	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infect/PX	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infecto/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Löwen City-Apotheke Bar...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	8032013	1
infectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
infectipharm/Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Caelo	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	3013I-07003	1
InfectoPharm/ E	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm (Phoenix)	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S111202	1

- 3468 Spektren von 326 *Apo-Ident*-Kunden aus 1824 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	120	0	23 491
Typ C	0	85	0	3468

Die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4049 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
30730	30730	0,00	239,90
30905	30905	0,00	233,64
30906	30906	0,00	230,50

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wasser und wässrige Lösungen
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31047-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasser und wässrige Lösungen; Aloe Vera-Gel 1:1; Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert); Aloe Vera-Gel 10-fach konz.; Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert); Aqua; Bepanthen® Lösung; Retterspitz äußerlich; SyrSpend® SF pH4 Aromafrei; SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma; Wasser

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Wasser: Konserviertes, gereinigtes und destilliertes Wasser lassen sich spektral nicht unterscheiden. Führen Sie ggf. eine zusätzliche Prüfung zur Unterscheidung durch.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP08DR1	31047	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	13025802	31145	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 10:...	13045901	31146	40	entfällt
Hedinger	Wasser	219066	31623	40	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1503D009	31670	40	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1503D017	31671	40	entfällt
Caelo	Wasser	15068701	31675	40	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1412D002	31722	40	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1503D017	31723	40	entfällt
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0ASHC	31857	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 10:...	15185503	31862	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	15329203	31866	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	153292	31880	40	20151111*
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	153292	31881	40	20151111*
Caelo	Wasser	153943	32079	40	20151215*
Caelo	Aloe Vera-Gel 10:...	161922	32313	40	20160707*
Retterspitz G...	Retterspitz äufe...	016100	32785	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äufe...	017058	33430	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äufe...	016240	33431	40	entfällt
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0C3FU	33612	40	entfällt
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4...	1704492/1	33787	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 840 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 19 verschiedenen Chargen.
- 18 529 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 148 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*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.

- 1610 Spektren von 46 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hedinger	Wasser	219066	31623 [†]	20
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1503D009	31670 [†]	20
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503D017	31671 [†]	20
Caelo	Wasser	15068701	31675 [†]	20
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1412D002	31722 [†]	20
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503D017	31723 [†]	20
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0ASHC	31857 [†]	20
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	15185503	31862 [†]	20
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	15329203	31866 [†]	20
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	153292	31880 [†]	20
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	153292	31881 [†]	20
Caelo	Wasser	153944	32081	40
Caelo	Wasser	153712	32083	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	162489	32580	40
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0B60L	32719	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	32737	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503255	32738	40
Retterspitz GmbH	Retterspitz äußerlich	016179	32784	30
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1603252/2	32842	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	32843	40
Caelo	Wasser	162553	32895	40
Caelo	Wasser	162867	32896	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	162912	32899	40
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0BJ61	32949	40
Caelo	Wasser	163533	33176	40
Caelo	Wasser	170018	33177	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	171341	33411	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	33501	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	17082002	33511	40
Caelo	Wasser	172191	33578	40
Caelo	Wasser	172192	33579	40
Caelo	Wasser	172220	33580	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	33631	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	172891	33736	40
Caelo	Wasser	172533	33741	40
Caelo	Wasser	172827	33742	40
Caelo	Wasser	172861	33743	40
Caelo	Wasser	172862	33744	40
Caelo	Wasser	172771	33745	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	172890	33970	40
Caelo	Wasser	171147	33977	40
Caelo	Wasser	172957	33978	40
Retterspitz GmbH	Retterspitz äußerlich	017192	34049	40
Caelo	Wasser	180045	34136	40
Caelo	Wasser	181105	34137	40
Caelo	Wasser	181354	34139	40

[†]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.

- 22 001 Spektren aus insgesamt 528 Chargen von 197 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 126 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 48 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	15185512	1
Fagron	Wasser	15H25-T21-025683	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1503255	17
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1410D020	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1503D009	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1503D017	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1507318	3
Caelo	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1507318	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1507402	9
Caelo	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1507402	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	15C19/C	1
Apomix/ Sanacorp	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	15C19/C	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1603252/2	8
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1605291	5
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1612631	15
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1609686	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1615584/2	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	161558412	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1701543/3	3
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1702015	8
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1704492/1	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1704493	5
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1706769/1	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1707302/1	7
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1712018	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1712023/1	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	1712024	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	1712023/2	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	18000673/1	1
Caelo	Wasser	15394201	1
Caesar & Loretz/Noweda	Wasser	15394501	1
Fagron	Wasser	15H25-T14-025670	1
Phoenix	Wasser	15L14-T14-028664	1
Fagron	Wasser	15H25-T18-025678	1
Fagron	Wasser	15D13-T07-021465	1
Fagron	Wasser	15L15-T01-028672	1
Euro OTC	Wasser	16F14-T07-034326	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wasser	17219101	1
Fagron	Wasser	16C23-T06-031423	1
Fagron	Wasser	16K25-C20-17409	1
Fagron	Wasser	17E05T07044067	1
Phönix EK:8,37 EUR 2L	Wasser	17B10-T18-041564	1
Fagron	Wasser	17K27-T09-050544	1
Fagron	Wasser	16F13-T16-034297	1
Gehe	Wasser	17219101	1
Fagron	Wasser	17L20-T02-051255	1
Fagron	Wasser	18c13-T14-053737	1
WEPA	Wasser	LOTAP0015	1
GEHE	Wasser	17114801	1
Wepa	Wasser	AP0072	1
Caelo	Wasser		1
Wepa	Wasser	LOTAP0020	1
wepa	Wasser	LOTAP0019	1
Wepa	Wasser	LOTAP0031	1
Wepa/Wepa	Wasser	LOTAP0037	1

- 3427 Spektren von 329 *Apo-Ident*-Kunden aus 1797 Chargen von 120 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	840	0	18 529
Typ B	0	1609	1	21 661
Typ C	0	126	0	3401

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 99,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9533 %)	99,9379 % (> 99,7516 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4186 %)	100,0000 % (> 95,2381 %)

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

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

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31047	31047	0,00	27,14
31145	31145	0,00	32,24
31146	31146	0,00	28,91
31623	31623	0,00	30,72
31670	31670	0,00	30,15
31671	31671	0,00	31,05
31675	31675	0,00	33,50
31722	31722	0,00	28,89
31723	31723	0,00	29,18
31857	31857	0,00	26,35
31862	31862	0,00	28,52
31866	31866	0,00	32,03
31880	31880	0,00	33,83
31881	31881	0,00	31,52
32079	32079	0,00	32,06
32313	32313	0,00	27,54
32785	32785	0,00	19,64
33430	33430	0,00	26,32
33431	33431	0,00	26,13
33612	33612	0,00	26,45
33787	33787	0,00	28,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wasserhaltige Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30726-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasserhaltige Salben; Dermatest Basis Salbe; Excipial[®] Lipocrema; Fabitop[®] Basis Creme

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	I011	30726	40	entfällt
Fontapharm	Fabitop [®] Basis C...	6RWW2	31082	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	N017	31088	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	R011	31520	40	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	GWWL3	31576	40	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	251115	31627	40	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	180317	31950	40	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	121217	33039	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	T081	33207	40	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	GLWD5	33221	40	entfällt
Galderma Labo...	Excipial [®] Lipocr...	V051	33636	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 18 929 Spektren aus insgesamt 443 Chargen von 152 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 420 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GRWW1	30555	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	120911	30737	40
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GRWW1	30835	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	070615	31053	20
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	N017	31276	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	231115	31288	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	R011	31520 [†]	20
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GWWL3	31576 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	251115	31627 [†]	20
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	180317	31950 [†]	20
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] Lipocreme	V051	33637	40
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD4	33869	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	260820	34032	40

- 23 191 Spektren aus insgesamt 558 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 190 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dermatest Basis Salbe	121217	1
p&m cosmetics/gehe	Dermatest Basis Salbe	200419	1
Sanacorp	Dermatest Basis Salbe	70615	1
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	210915	1
P&M Cosmetics/Anzag	Dermatest Basis Salbe	122631	1
P&M	Dermatest Basis Salbe	241115	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	171819E/L0TT021	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	180208L/L0TV091	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	9031	1
Galmeda Noweda	Excipial [®] Lipocreme	180504EL/L0TV112	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	170420EL/L0TT021	1
Gehe/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	L0TS031	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	L0TS023	1
Galderma/Phönix WE: 03...	Excipial [®] Lipocreme	L0TV012	1
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	N061	4
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R026	2
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	R011	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R035	2
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R026	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R012	3
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R042	9
Galderma/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R042	2
spirig	Excipial [®] Lipocreme	r042	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
Spirig/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R026	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	ro26	1
Galderma/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S011	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	S023	8
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	s023	6
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Wolff	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	S031	9
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Phönix/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T021	8
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T021	2
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T021	5
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	t022	5
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T022	4
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T061	2
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Lipocreme	T061	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	v042	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Noweda/ Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V112180607EL	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme		1
Spirig /Gehe	Excipial [®] Lipocreme	LOTN021	2
Spirig Pharma AG/ Sana...	Excipial [®] Lipocreme	LOTN021	2
Spirig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Lipocreme	LOTR012	2
Spirig /Gehe	Excipial [®] Lipocreme	LOTR012	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Excipial [®] Lipocreme	N018	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N018	4
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N021	5
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	N021	1
Gehe	Excipial [®] Lipocreme	N061	1
Spirig /Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	R012	3
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	N018	1
Spirig Pharma Europe GmbH	Excipial [®] Lipocreme	R026	1
Spirig/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	4622	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	2
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	1
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	K021	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M016	4
Alliance Healthcare	Excipial [®] Lipocreme		1
Sanacorp	Excipial [®] Lipocreme	LOTN016	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M041	5
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	M041	2
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	M042	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig/Phoenix	Excipial [®] Lipocreme	M042	2
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M042	2
Spirig Pharma AG	Excipial [®] Lipocreme	M042	1
Sanacorp	Excipial [®] Lipocreme	M027	1
Alliance Healthcare	Excipial [®] Lipocreme	M045	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	N018	3
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	N018	2
Spirig Pharma AG/GEHE	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Fontapharm/Gehe	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD4	1
Gehe	Fabitop [®] Basis Creme	GRWW2	6
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD2	1
jenne artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW5	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW4	1
Phönix/Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GRWW2	1
Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW5	1
Jenne	Fabitop [®] Basis Creme	GWLL1	1

- 3363 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 1796 Chargen von 121 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	18 929
Typ B	0	344	76	23 101
Typ C	0	161	29	3353

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9533 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	81,9048 % (> 81,1905 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4126 %)	84,7368 % (> 83,1579 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30726	30726	0,00	53,62
31082	31082	0,00	24,19
31088	31088	0,00	49,72
31520	31520	0,00	49,94
31576	31576	0,00	23,15
31627	31627	0,00	19,66
31950	31950	0,00	21,26
33039	33039	0,00	20,38
33207	33207	0,00	43,84
33221	33221	0,00	23,97
33636	33636	0,00	56,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Weißes Vaselineöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	32342-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weißes Vaselineöl; Oleum Vaselini album

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weißes Vaselineöl	162192	32342	40	20160729*
Caelo	Weißes Vaselineöl	15380806	32565	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Weißes Vaselineöl	14338604	32454	40
Caelo	Weißes Vaselineöl	14338604	32846	40

- 23 531 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*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.

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 *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Weißes Vaselineöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weißes Vaselineöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	80	0	23 531
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
32342	32342	0,00	25,64
32565	32565	0,00	26,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wintergreenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30455-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wintergreenöl; Oleum gaultheria procumbens; Wintergrünöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Wintergreenöl	5411006-117696	31543	40	entfällt
Taoasis	Wintergreenöl	1828-125286	32807	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 289 Spektren aus insgesamt 452 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 172 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Wintergreenöl	423129090971	30455	40
Taoasis	Wintergreenöl	5411006-117696	31543 [†]	16
Taoasis	Wintergreenöl	1828-125286	32936	40
Taoasis	Wintergreenöl	1953-128607	33624	40
Taoasis	Wintergreenöl	1953-128607	33625	36

- 23 439 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wintergreenöl	15087406	1
Taoasis	Wintergreenöl	423121-90971	1
Caelo	Wintergreenöl	13099202	1
Taoasis	Wintergreenöl		1
Taoasis	Wintergreenöl	1303-121125	1
Caelo	Wintergreenöl	13099205	1
Caelo	Wintergreenöl	10318703	1
Taoasis	Wintergreenöl	97540	1
Caelo	Wintergreenöl	10318714	1

- 3544 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1839 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wintergreenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 289
Typ B	0	149	23	23 439
Typ C	0	7	2	3544

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9540 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	86,6279 % (> 84,8837 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4130 %)	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
31543	31543	0,00	305,33
32807	32807	0,00	307,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ylang-Ylangöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31506-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ylang-Ylangöl; Canangaöl; Oleum cananga odorata; Oleum ylang-ylang

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ylang-Ylangöl	140114-115612	31506	40	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	07122-119828	31653	40	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	41813-124965	32808	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ylang-Ylangöl	140114-115612	31506 [†]	20
Taoasis	Ylang-Ylangöl	07122-119828	31653 [†]	20
Taoasis	Ylang-Ylangöl	43197-126348	33049	40
Taoasis	Ylang-Ylangöl	B966015-128199	33648	40

- 23 491 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ylang-Ylangöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ylang-Ylangöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	19 249
Typ B	0	75	45	23 491
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	62,5000 % (> 60,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
31506	31506	0,00	95,51
31653	31653	0,00	39,38
32808	32808	0,00	83,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zedernholzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30654-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zedernholzöl; Oleum cedrus deodara; Zedernöl

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-121034	31777	40	entfällt
Apotheker Bau...	Zedernholzöl	2.880926.1507	31851	40	entfällt
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125061	33199	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zedernholzöl	zu erfassen	30654	40
Taoasis	Zedernholzöl	26473-83914BAG90451	30750	40
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-121034	31777 [†]	20
Apotheker Bauer & Cie	Zedernholzöl	2.880926.1507	31851 [†]	20
Taoasis	Zedernholzöl	1627-124623	32268	40
Taoasis	Zedernholzöl	1802-1975	34102	40

- 23 411 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Zedernholzöl	831018-122540	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-123089	2
Biofrid / Noweda	Zedernholzöl	17066	1
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125061	1
Taoasis GmbH	Zedernholzöl	32812	1
Taoasis	Zedernholzöl	32812-113008	3
Taoasis/Phönix	Zedernholzöl	3292687	1
Taoasis	Zedernholzöl	381008-116967	1
Taoasis	Zedernholzöl	7711023-120348	1
Taoasis	Zedernholzöl	7891019-121034	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-124172	1
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-120108	1

- 3538 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1836 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	160	40	23 411
Typ C	0	15	0	3538

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	80,0000 % (> 78,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4094 %)	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
31777	31777	0,00	74,93
31851	31851	0,00	23,20
33199	33199	0,00	78,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zimtöl (Ceylon)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30957-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zimtöl (Ceylon); Oleum cinnamomi ceylanici; Zimtrindeöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	121108-109782BAG90451	30957	40	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	1311130547-119819	31648	40	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-770	34107	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 249 Spektren aus insgesamt 451 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	1311130547-119819	31648 [†]	20
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-126411	32791	40
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-126411	33202	40

- 23 511 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 3553 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1848 Chargen von 124 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zimtöl (Ceylon)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 249
Typ B	0	100	0	23 511
Typ C	0	0	0	3553

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9537 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9527 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4039 %)	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
30957	30957	0,00	231,36
31648	31648	0,00	209,69
34107	34107	0,00	212,88

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zirbelkieferöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	31553-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zirbelkieferöl; Oleum pinus cembra

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* 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	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zirbelkieferöl	4892-117271	31553	40	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	3023-120087	31680	40	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	12069-127103	32934	40	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	10304-128929	33645	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zirbelkieferöl	4892-117271	31553 [†]	20
Taoasis	Zirbelkieferöl	3023-120087	31680 [†]	20
Taoasis	Zirbelkieferöl	201610159-126370	32793	40

- 23 531 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Zirbelkieföl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Oswald	Zirbelkieföl	9971217	1

- 3552 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1847 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieföl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zirbelkieföl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	40	40	23 531
Typ C	0	1	0	3552

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9528 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4860 %)	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
31553	31553	0,00	22,37
31680	31680	0,00	16,78
32934	32934	0,00	27,48
33645	33645	0,00	19,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2018-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zypressenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	20.09.2018
Berichtsnummer	30457-2018-09-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zypressenöl; Oleum cupressus sempervirens

Besondere Hinweise

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

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

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zypressenöl	732-119820	31656	40	entfällt
Taoasis	Zypressenöl	43953-129229	33623	40	entfällt
Primavera	Zypressenöl	00177G25	33802	40	entfällt
Primavera	Zypressenöl	00403L25	33954	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 46 533 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 19 209 Spektren aus insgesamt 450 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zypressenöl	457749-105281	30457	40
Taoasis	Zypressenöl	732-119820	31656 [†]	20
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	32806	40
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	33045	40
Primavera	Zypressenöl	00586C26	34169	40

[†]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*

- 23 431 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Zypressenöl	487749-107790	1
Taoasis	Zypressenöl	487749-108547	1
Taoasis	Zypressenöl	514085-111139	1
Taoasis	Zypressenöl	341012-123298	1
Taoasis	Zypressenöl	1039-121894	3
Taoasis	Zypressenöl	1039-122434	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-115882	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-118895	2
Taoasis	Zypressenöl	33720-118623	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	1

- 3540 Spektren von 334 *Apo-Ident*-Kunden aus 1838 Chargen von 123 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zypressenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	19 209
Typ B	0	163	17	23 431
Typ C	0	12	1	3540

zuzurechnen.

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9526 %)	90,5556 % (> 88,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,4102 %)	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
31656	31656	0,00	72,79
33623	33623	0,00	72,19
33802	33802	0,00	55,09
33954	33954	0,00	51,64

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 94 Chargen. Daran wurden 4051 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
Actavis	Abitima [®] clinic ...	159997	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	145054	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	159997	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1306020	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1705081	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1301020	80	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinde...	1607080	40	entfällt
Apotheker Bau...	Beifußöl	10815310556	40	entfällt
ASAV Apotheke...	Beifußöl	10815310556	40	entfällt
ASAV Apotheke...	Beifußöl	10815310556	40	entfällt
ASAV Apotheke...	Beifußöl	10815310556	40	entfällt
ASAV Apotheke...	Beifußöl	10116310555	60	entfällt
Audor	Lipoid S 100	zu erfassen	40	entfällt
Bayer	Ultrabas [®]	33851A	40	entfällt
Bayer	Ultrapril [®]	22100A	40	entfällt
Bayer	Ultrasicc [®]	33614A	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	401B101	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	401B101	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Caelo	Basiscreme, verd...	14242803	60	entfällt
Caelo	Fichtennadel-Fra...	162091	40	20160713*
Caelo	Lachsöl	170345	40	20170213*
Caelo	Melkfett Spezial...	162049	40	20160711*
Caelo	Ultraschall-Kont...	12031301	40	entfällt
Caelo	Vario-Grundlage	12077902	50	1405329
Caelo	Vario-Grundlage	13257102	40	1405330
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	234280	40	entfällt
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	237590	40	1407216
Dr. Wolff	Linola [®] akut 0,5%	334620	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sonnensc...	134530	40	entfällt
Dyckerhoff	Regeneresen	211111Rk-2	40	entfällt
Dyckerhoff	Regeneresen	zu erfassen	40	entfällt
Dyckerhoff	Regeneresen	061211Art-2	40	entfällt
Dyckerhoff	Regeneresen	150032Y-Na-5	40	entfällt
Einhorn-Apoth...	Rizol-Rohstoff	200812174102290W	30	entfällt
Einhorn-Apoth...	Rizol-Rohstoff	AL0413-1	60	entfällt
Euro OTC	Capsaicin Flüssi...	2908036-01	41	entfällt
Fagron	Fitalite TM	14B18-T01-010352	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Fitalite TM	14B18-T01-010352	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Ora-Plus [®]	3334081	60	entfällt
Fagron	Ora-Sweet [®]	3062252	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	60	entfällt
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T04-010395	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T08-010395	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Ichthyol	Milch Cordes [®] O/...	10D032	40	entfällt
Koko	dermaviduals [®] Ba...	L003L13	60	entfällt
Paddock	Ora-Blend [®]	2280130	40	entfällt
Paddock	Ora-Blend [®] SF	2038178	40	entfällt
Perrigo	Ora-Blend [®] SF	3112578	40	entfällt
Perrigo	Ora-Plus [®]	3334081	40	entfällt
Perrigo	Ora-Sweet [®]	3062252	40	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitra...	211528	50	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitra...	228718	40	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitra...	232961	60	entfällt
Phylak Sachse...	Hautcreme, leich...	zu erfassen	40	entfällt
Phylak Sachse...	Hautcreme, reich...	zu erfassen	40	entfällt
Primavera	Cardamom	00897G25	40	entfällt
Primavera	Cardamom	00080M25	40	entfällt
Primavera	Melisse 30 %	01029J25	40	entfällt
Primavera	Melisse 30 %	00344A26	40	entfällt
Primavera	Rose 10%	00721716	40	entfällt
Primavera	Sanddornfruchtfl...	00346E26	40	entfällt
Primavera	Tolu Resinoid	00115A25	40	entfällt
Primavera	Wildrosen-Öl	94930-95763	40	entfällt
Salderman Gmb...	Salderman Basis ...	180123	40	entfällt
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissa...	M031	40	entfällt
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissa...	N011	40	entfällt
Stiefel	Physiogel [®] Hypoa...	6940	40	entfällt
Stiefel	Physiogel [®] Hypoa...	343P	40	entfällt
Stoko	Praecutan [®] Lotio...	011657101571	40	entfällt
Stoko	Praecutan [®] Lotio...	0915777806	40	entfällt
Taoasis	Angelikawurzel E...	21439-67783	40	entfällt
Taoasis	Beifußöl	7.9363	40	entfällt
Taoasis	Bergbohnenkrautöl	1569-129318	40	entfällt
Taoasis	Bergbohnenkrautöl	498	40	entfällt
Taoasis	Rose, rein	12014-120330H08	40	entfällt
Taoasis	Schwarzkümmelöl	504511-115611	40	entfällt
Taoasis	Thuja	28508-121881	40	entfällt
Taoasis	Thuja	66255-969	40	entfällt
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	493887-105383BAC90451	40	entfällt
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	zu erfassen	40	entfällt
Taoasis	Vanilleextraktöl	789171-114788	40	entfällt

*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 95 Chargen. Daran wurden 163 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
Allergika/Kehr	Dermifant [®] Kinderlotion	1604060	1
Anzag/Galderma	Kerasal [®] Basissalbe	S075	1
Arkeo Immun UG	Rizol-Rohstoff	1192HJ	2
Bombastus	Vario-Grundlage	12375801	1
Caelo	Beifuöl	79363	2
Caelo	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13D001	2
Caelo	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13D002	1
Caelo	Rizol-Rohstoff	15144304	1
Caelo	Vario-Grundlage	13143401	1
Caelo	Vario-Grundlage	12077902	1
Caelo	Vario-Grundlage	14331902	4
Caelo	Vario-Grundlage	16032402	1
Caelo	Vario-Grundlage	13257102	2
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	136840	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120053NNR-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120023gh-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120323Lu-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	60611dü-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120054Lu-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120063ytfm-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120073sy-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120243p1-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1202920v-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120303Dü-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120313Kn-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120502Ni-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120453P1-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	250511Ad-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120333NN-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	150403HZ-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1503839-Na	1
Dyckerhoff	Regeneresen	150423Ni-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	130111AU-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120463GH-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1204620Le-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	150173th-2	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	12111205	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1205038-02	2
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1205038-01	2
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1201010-01	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	6061204	1
Fagron	Ora-Blend [®] SF	3745164	1
Fagron	Ora-Blend [®] SF	4136370	1
Fagron	Ora-Sweet [®]	3414679	1
Fagron	Versatile [™]	14B19-T02-010391	1
Galderma/Gehe	Kerasal [®] Basissalbe	S061	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma/Anzag	Kerasal [®] Basissalbe	S041	4
Gehe	Glyceroltrinitrat 5%	214895	1
Gehe	Ora-Blend [®] SF	3112578	1
Gehe	Ora-Blend [®] SF	2038178	1
GSK Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	859R	1
GSK/Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	538T	1
Ichthyol	Milch Cordes [®] O/W Emu...	60613	1
Ichthyol - Gesellschaft	Milch Cordes [®] O/W Emu...	11D037	1
Ichthyol / Noweda	Milch Cordes [®] O/W Emu...	12D008	6
IchthyolGmbH/Anzag	Milch Cordes [®] O/W Emu...	12D003	2
Ichthyol, Noweda	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13d007	1
Perrigo	Ora-Blend [®] SF	2088609	1
Perrigo	Ora-Sweet [®]	4247427	2
Pharmapohl	Glyceroltrinitrat 5%	18102013A	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	232961	3
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	234783	2
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	AKD81	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	221414	4
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	224310(ex)224658(in)	2
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	25041301	1
Pharmapol Arzneimitte...	Glyceroltrinitrat 5%	219108	4
Pharmapol Arzneimitte...	Glyceroltrinitrat 5%	232961	7
Pharmapol/Direkt	Glyceroltrinitrat 5%	224310	7
Pharmapol/Direkt	Glyceroltrinitrat 5%	226578	12
Pharmapol/Direkt	Glyceroltrinitrat 5%	228718	13
Pharmapol/Zentrum Apo	Glyceroltrinitrat 5%	2913A-07002	1
PHOENIX 21.10.2013	Physiogel [®] Hypoallerg...	1142N	1
Phoenix/Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	399P	1
Phönix	Ora-Blend [®] SF	3475164	1
Phönix	Ora-Blend [®] SF	3434856	2
phönix, 09.11.2012	Capsaicin Flüssigextr...	120503801	2
Sanacorp EK:10,80 ...	Dermifant [®] Kinderlotion	1705111	1
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissalbe	N021	1
Spirig/Gehe	Kerasal [®] Basissalbe	S076	1
Spirig/Noweda	Kerasal [®] Basissalbe	N032	2
Spirig/Sanacorp	Kerasal [®] Basissalbe	N011	1
Steidl/Phytolab	Rizol-Rohstoff	200812174102290	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	270T	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	926Q	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	537T	1
Stiefel/Noweda	Physiogel [®] Hypoallerg...	163R	1
Stiefel/Sanacorp	Physiogel [®] Hypoallerg...	10000	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	23772-119167	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	546022-122636	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	546022-114802	2
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	23772-118646	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	493887-105384	1
Taoasis	Wildrosen-Öl	106177-106175	1
Taoasis	Wildrosen-Öl	99149-99474	1

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

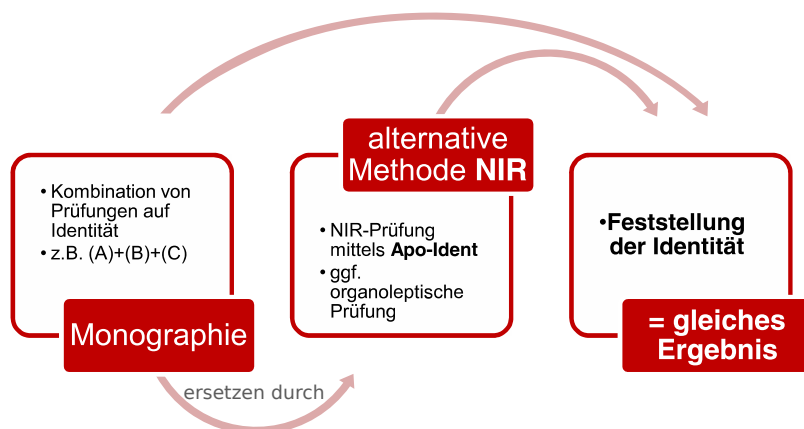


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#) unter 2. *Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in f) beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen

Im *Apo-Ident Update 2018-05* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell 1

Bacitracin
Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Capsaicin, natürlich
Dexamethason
Erythromycin
Hydrocortisonbutyrat
Norethisteronacetat
Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolon, mikronisiert
Triamcinolonacetonid

Submodell 2

Beclometasondipropionat, wasserfreies
Betamethasondipropionat, mikronisiert
Clobetasolpropionat
Diphenylcyclopropenon
Gentamicinsulfat
Natriumbenzoat
Natriumcitrat
Oxybutyninhydrochlorid

Submodell 3

Alfatradiol
Chininhydrochlorid
Chininsulfat Dihydrat
Estriol
Pregnenolon
Progesteron, mikronisiert
Spironolacton
Testosteronpropionat

Submodell flüssig

2-Ethylhexyllaurat
Basiscreme DAC
Hydrophile Creme, nichtionisch DAB
Lanette®-Salbe (konserviert)

Squalan
Wollwachsalkoholcreme DAB/SR

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2014 einschließlich 1. bis 4. Nachtrag*. 8. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6508-8)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

(-)-Nicotin, *siehe* [Nicotin](#)

Abitima[®] clinic Gesichtscreme, *siehe*

[Hydrophile Salben](#)

Abitima[®] clinic Körpercreme, *siehe*

[Hydrophile Salben](#)

Acidum dichloroaceticum, *siehe*

[Dichloressigsäure](#)

Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %, *siehe*

[Salicyl-Vaselín 10%](#)

Alfason Basis Cresa[®], [21](#)

Alfason[®] Repair, *siehe* [Linola[®] Fett Creme /](#)

[Linola[®] H Fett N / Alfason[®]](#)

[Repair](#)

Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion, *siehe*

[Lipolotio urea 5% F](#)

[Körperlotion](#)

Allergika Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe*

[Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /](#)

[Dermifant[®] Kindercreme](#)

Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /

[Dermifant[®] Kindercreme, 25](#)

Allergika[®] – Basiscreme, *siehe* [Hydrophile](#)

[Salben](#)

Aloe Vera-Gel 10-fach konz., *siehe* [Wasser](#)

[und wässrige Lösungen](#)

Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert), *siehe*

[Wasser und wässrige Lösungen](#)

Aloe Vera-Gel 1:1, *siehe* [Wasser und wässrige](#)

[Lösungen](#)

Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert), *siehe* [Wasser](#)

[und wässrige Lösungen](#)

alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%, [29](#)

Amciderm[®] Basiscreme, *siehe*

[Liniment-Salben](#)

Angelica archangelica oleum, *siehe*

[Angelikawurzelöl](#)

Angelikawurzelöl, [33](#)

Anisöl Bio, [37](#)

Aqua, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)

Arganöl, [41](#)

Asche Basis[®] Creme, *siehe* [Hydrophile](#)

[Salben](#)

Asche Basis[®] Fettsalbe, *siehe* [Fettsalben](#)

Asche Basis[®] Lotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Asche Basis[®] Salbe, *siehe* [Salbe Asche Basis](#)

[/ Neribas[®]](#)

Balm Bio Nature, [45](#)

Bananen-Aroma, [49](#)

Basilikumöl, [53](#)

Basis Balm, *siehe* [Balm Bio Nature](#)

Basiscreme Nature, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Basiscreme Taoasis, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Benzoe Siamöl 20%, [57](#)

Bepanthen[®] Lösung, *siehe* [Wasser und](#)

[wässrige Lösungen](#)

Bepanthen[®] Wund- und Heilsalbe, [61](#)

Bergamottöl, [65](#)

Blutorangenöl, *siehe* [Grapefruitöl Bio /](#)

[Orangenöl / Blutorangenöl](#)

Cajeput, *siehe* [Cajeput / Niaouliöl](#)

[Cajeput / Niaouliöl, 69](#)

Campheröl, [75](#)

Canangaöl, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)

Caryophylli floris aetheroleum, *siehe* [Nelkenöl](#)

Cistrosenöl, *siehe* [Cistrosenöl / Lavendelöl /](#)

[Muskatellersalbeiöl / Petitgrainöl /](#)

[Ysopöl](#)

Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl

[/ Petitgrainöl / Ysopöl, 79](#)

Citronellöl, [85](#)

Citronenöl, [89](#)

Citrus sinensis oleum, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#)

[/ Orangenöl / Blutorangenöl](#)

Contramarum-Aroma, [93](#)

Cymbopogonis aetheroleum, *siehe*

[Lemongrasöl](#)

Dermatest Basis Salbe, *siehe* [Wasserhaltige](#)

[Salben](#)

Dermatop[®] Basiscreme, *siehe* [Hydrophile](#)

[Salben](#)

Dermatop[®] Basissalbe, [97](#)

Dermifant[®] Kindercreme, *siehe* [Allergika](#)

[Nachtkerzenölcreme 20% /](#)

[Dermifant[®] Kindercreme](#)

Dexeryl[®], [101](#)

Dichloressigsäure, [105](#)

Dimeticon-Salbe 10% SR, *siehe*

[Dimeticon-Salbe 10% SR /](#)

[Optiderm[®] Lotion](#)

Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®]

[Lotion, 109](#)

DMS[®]-Basiscreme Classic, *siehe* [Hydrophile](#)

[Salben](#)

DMS[®]-Basiscreme High Classic, *siehe*

[Hydrophile Salben](#)

DMS[®]-Basiscreme High Classic Plus, *siehe*

[Hydrophile Salben](#)

Echtes Kamillen-Öl, *siehe* [Kamille, blau](#)

[Erdbeer-Aroma, 113](#)

Ethanol 70% rein / vergällt, [117](#)

Ethanolum 70% rein / vergällt, *siehe* [Ethanol](#)

[70% rein / vergällt](#)

Eucalypti aetheroleum, *siehe* [Eucalyptusöl /](#)

[Rosmarinöl](#)

- Eucalyptusöl, *siehe* [Eucalyptusöl](#) / [Rosmarinöl](#)
- Eucalyptusöl / Rosmarinöl, [125](#)
- Eucerinum O/W-Grundlage, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Eucerinum W/O-Grundlage, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Excipial® Hydrocreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Excipial® Lipocreme, *siehe* [Wasserhaltige Salben](#)
- Excipial® Mandelölsalbe, [131](#)
- Excipial® U Hydrolotio, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Excipial® U Lipolotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Excipial® U10 Lipolotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Fabitol® Basis Creme, *siehe* [Wasserhaltige Salben](#)
- Fenchelöl, [135](#)
- Fenistil® Gel, [139](#)
- Fettsalben, [143](#)
- Fichtennadelöl, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
- Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [151](#)
- Gewürznelkenöl, *siehe* [Nelkenöl](#)
- Grapefruitöl Bio, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#) / [Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)
- Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [157](#)
- Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, *siehe* [Sebexol® Rezepturgrundlage](#) / [Sebexol® Creme Lotio](#) / [Wofacutan Waschlotio](#) / [Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber](#)
- Hans Karrer Lipocreme MikroSilber, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Hans Karrer Lipolotion MikroSilber, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Himbeer-Aroma, [163](#)
- Hydrophile Salben, [167](#)
- Immortelleöl, [185](#)
- Ingweröl, [189](#)
- Japanisches Heilöl, *siehe* [Pfefferminzöl](#)
- Juniperi aetheroleum, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)
- Kajeputöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Niaouliöl](#)
- Kamille, blau, [193](#)
- Kamillenöl, marokkanisch, [197](#)
- Kamillenöl, röm., [201](#)
- Kampferöl, *siehe* [Campheröl](#)
- Karottensamenöl, [205](#)
- Kiefernadelöl, *siehe* [Fichtennadelöl](#) / [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) / [Weißtannenöl](#)
- Korianderöl, *siehe* [Thymianöl](#), weiß / [Korianderöl](#)
- Kreuzkümmelöl, [209](#)
- La Roche-Posay Cold Cream Naturel, [213](#)
- La Roche-Posay Toleriane, [217](#)
- Latschenkiefernöl, [221](#)
- Lavendelöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
- Lavendula officinalis oleum, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
- Lemongrasöl, [225](#)
- Limettenöl, [229](#)
- Limonis aetheroleum, *siehe* [Citronenöl](#)
- Liniment-Salben, [233](#)
- Linola® Ö/W-Creme, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Linola® Creme, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Linola® Fett, *siehe* [Linola® Fett Creme](#) / [Linola® H Fett N](#) / [Alfason® Repair](#)
- Linola® Fett Creme, *siehe* [Linola® Fett Creme](#) / [Linola® H Fett N](#) / [Alfason® Repair](#)
- Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair, [239](#)
- Linola® H Fett N, *siehe* [Linola® Fett Creme](#) / [Linola® H Fett N](#) / [Alfason® Repair](#)
- Linola® Hautmilch, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Linola® Sept, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Lipoderm® Lotion, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Lipolotio urea 5% F Körperlotion, [245](#)
- Lygal® Kopfsalbe N 3%, [249](#)
- Lygal® Salbengrundlage, [253](#)
- Majoranöl, [257](#)
- Majoranae aetheroleum, *siehe* [Majoranöl](#)
- Majoransalbe, *siehe* [Fettsalben](#)
- Mandarinöl, grün, [261](#)
- Manukaöl, [265](#)
- Marokkanisches Kamillenöl, *siehe* [Kamillenöl](#), marokkanisch
- Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* [Teebaumöl](#)
- Melissenöl, [269](#)
- Melissenöl, indisch, *siehe* [Citronellöl](#)
- Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* [Pfefferminzöl](#)
- Muskatellersalbeiöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) / [Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)
- Myrrhenöl, [273](#)

Myrtenöl, [277](#)

Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe* [Allergika](#)
[Nachtkerzenölcreme 20%](#) /
[Dermifant® Kindercreme](#)

Nelkenöl, [281](#)

Neribas® Creme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Neribas® Fettsalbe, *siehe* [Fettsalben](#)

Neribas® Salbe, *siehe* [Salbe Asche Basis](#) /
[Neribas®](#)

Neroliöl, [285](#)

Neuroderm® Pflege Lotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Neuroderm® Pflegecreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)

Neuroderm® Pflegecreme Lipo, [289](#)

Niaouliöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Niaouliöl](#)

Niauliöl, *siehe* [Cajeput](#) / [Niaouliöl](#)

Nicotin, [293](#)

Nikotin, *siehe* [Nicotin](#)

Nourivan™ Antiox, *siehe* [Liniment-Salben](#)

Ocimum basilicum oleum, *siehe* [Basilikumöl](#)

Oleum abies alba, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Oleum angelicae (e radice), *siehe*
[Angelikawurzelöl](#)

Oleum aniba roseodora, *siehe* [Rosenholzöl](#)

Oleum anthemis nobilis, *siehe* [Kamillenöl](#),
[röm.](#)

Oleum Arganiae, *siehe* [Arganöl](#)

Oleum bergamottae, *siehe* [Bergamottöl](#)

Oleum boswellia serrata, *siehe* [Fichtennadelöl](#)
/ [Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Oleum Cajeputi artificiale, *siehe* [Cajeput](#) /
[Niaouliöl](#)

Oleum cananga odorata, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)

Oleum caryophylli, *siehe* [Nelkenöl](#)

Oleum cedrus deodara, *siehe* [Zedernholzöl](#)

Oleum cinnamomi ceylanici, *siehe* [Zimtöl](#)
([Ceylon](#))

Oleum citri, *siehe* [Citronenöl](#)

Oleum citrus aurantifolia, *siehe* [Limettenöl](#)

Oleum citrus aurantium, *siehe* [Cistrosenöl](#) /
[Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) /
[Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)

Oleum citrus aurantium var. amara, *siehe*
[Neroliöl](#)

Oleum citrus bergamia, *siehe* [Bergamottöl](#)

Oleum citrus paradisi, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#)
/ [Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)

Oleum citrus sinensis, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#)
/ [Orangenöl](#) / [Blutorangenöl](#)

Oleum coriandri, *siehe* [Thymianöl](#), [weiß](#) /
[Korianderöl](#)

Oleum cuminum cyminum, *siehe*
[Kreuzkümmelöl](#)

Oleum cupressus sempervirens, *siehe*
[Zypressenöl](#)

Oleum cymbopogon martinii, *siehe*
[Palmarosaöl Bio](#)

Oleum cymbopogon winterianus, *siehe*
[Citronellöl](#)

Oleum daucus carota, *siehe* [Karottensamenöl](#)

Oleum eucalypti, *siehe* [Eucalyptusöl](#) /
[Rosmarinöl](#)

Oleum foeniculum vulgare var. dulce, *siehe*
[Fenchelöl](#)

Oleum gaultheria procumbens, *siehe*
[Wintergreenöl](#)

Oleum helichrysum italicum, *siehe*
[Immortelleöl](#)

Oleum hyssopus officinalis, *siehe* [Cistrosenöl](#)
/ [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) /
[Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)

Oleum juniperi e baccarae, *siehe*
[Wacholderbeeröl](#)

Oleum lavendula officinalis, *siehe* [Cistrosenöl](#)
/ [Lavendelöl](#) / [Muskatellersalbeiöl](#) /
[Petitgrainöl](#) / [Ysopöl](#)

Oleum leptospermum scoparium, *siehe*
[Manukaöl](#)

Oleum Majoranae, *siehe* [Majoranöl](#)

Oleum melaleuca alternifolia, *siehe*
[Teebaumöl](#)

Oleum melaleuca viridiflora, *siehe* [Cajeput](#) /
[Niaouliöl](#)

Oleum mentha spicata, *siehe* [Spearmintöl](#)

Oleum menthae piperitae dopp. rectific., *siehe*
[Pfefferminzöl](#)

Oleum myrrha, *siehe* [Myrrhenöl](#)

Oleum neroli, *siehe* [Neroliöl](#)

Oleum niaouli, *siehe* [Cajeput](#) / [Niaouliöl](#)

Oleum ocimum basilicum, *siehe* [Basilikumöl](#)

Oleum olibanum, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Oleum origani cretici, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)

Oleum ormenis multicaulis, *siehe* [Kamillenöl](#),
[marokkanisch](#)

Oleum palmarosae, *siehe* [Palmarosaöl Bio](#)

Oleum pelargonium graveolens, *siehe*
[Rosen-Geranie-Öl Bio](#)

Oleum pini pumilionis, *siehe*
[Latschenkiefernöl](#)

Oleum pini sibiricum, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Oleum pini silvestris, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Oleum pinus cembra, *siehe* [Zirbelkieferöl](#)

Oleum pogostemon cablin, *siehe* [Patchouli Öl](#)
Oleum rosmarini, *siehe* [Eucalyptusöl / Rosmarinöl](#)
Oleum salviae, *siehe* [Salbeiöl](#)
Oleum salviae sclarea, *siehe* [Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Petitgrainöl / Ysopöl](#)
Oleum styrax tonkinensis, *siehe* [Benzoe Siamöl 20%](#)
Oleum thymus vulgaris, *siehe* [Thymianöl, rot](#)
Oleum vanillae planifoliae, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
Oleum Vaselini album, *siehe* [Weißes Vaselineöl](#)
Oleum vetiveria zizanioides, *siehe* [Vetiver Bourbon Öl](#)
Oleum ylang-ylang, *siehe* [Ylang-Ylangöl](#)
Oleum zingiber officinalis, *siehe* [Ingweröl](#)
Optiderm® Lotion, *siehe* [Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion](#)
Orangen-Aroma, [297](#)
Orangenöl, *siehe* [Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl](#)
Oreganoöl, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
Origanumöl, *siehe* [Spanischhopfenöl](#)
Ormenis multicaulis oleum, *siehe* [Kamillenöl, marokkanisch](#)

Palmarosaöl Bio, [303](#)
Panthenol-Salbe Lichtenstein, [307](#)
Pappelsalbe, *siehe* [Fettsalben](#)
Parfümöl Vanille, [311](#)
Patchouli Öl, [315](#)
Petitgrainöl, *siehe* [Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Petitgrainöl / Ysopöl](#)
Pfefferminzöl, [319](#)
Piceae aetheroleum, *siehe* [Fichtennadelöl / Kiefernnadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl](#)
Pini pumilionis aetherolum, *siehe* [Latschenkiefernöl](#)
Protegin® XN, *siehe* [Fettsalben](#)

Ravensara, [323](#)
Retterspitz äußerlich, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
Rosen-Geranie-Öl Bio, [327](#)
Rosenholzöl, [331](#)
Rosmarin Campheröl, [335](#)
Rosmarinöl, *siehe* [Eucalyptusöl / Rosmarinöl](#)
Rosmarini aetheroleum, *siehe* [Eucalyptusöl / Rosmarinöl](#)

Salbe Asche Basis / Neribas®, [339](#)
Salbeiöl, [345](#)
Salicyl-Vaseline 10%, [349](#)
Salvia officinalis oleum, *siehe* [Salbeiöl](#)
Sandelholzöl, [353](#)

Schafgarbenöl, [357](#)
Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage, *siehe* [Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber](#)
Sebexol® Creme-Lotio pH 5, *siehe* [Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber](#)
Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [361](#)
Siam-Benzoe, [369](#)
Solutio Cordes®, [373](#)
Spanischhopfenöl, [377](#)
Spearmentöl, [381](#)
Spiritus 70% rein / vergällt, *siehe* [Ethanol 70% rein / vergällt](#)
Stomahesive® Adhäsivpaste, [385](#)
SyrSpend® SF pH4 Aromafrei, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)

Teebaumöl, [389](#)
Thrombocid® Salbe, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
Thymianöl, rot, [393](#)
Thymianöl, weiß / Korianderöl, [397](#)
Thymianöl, weiss, *siehe* [Thymianöl, weiß / Korianderöl](#)

Unguentum cereum, *siehe* [Wachssalbe \(stabilisiert\)](#)
Unguentum dimeticoni 10% SR, *siehe* [Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion](#)
Unguentum majoranae, *siehe* [Fettsalben](#)
Unguentum Populi, *siehe* [Fettsalben](#)

Vanille-Parfümöl, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
Vanilleöl, *siehe* [Parfümöl Vanille](#)
Vetiver Bourbon Öl, [401](#)

Wacholderöl, *siehe* [Wacholderbeeröl](#)
Wacholderbeeröl, [405](#)
Wachssalbe (stabilisiert), [409](#)
Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31), [415](#)
Wasser, *siehe* [Wasser und wässrige Lösungen](#)
Wasser und wässrige Lösungen, [419](#)
Wasserhaltige Salben, [425](#)
Weißes Vaselineöl, [431](#)
Weißtannenöl, *siehe* [Fichtennadelöl / Kiefernnadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl](#)

Weihrauchöl, *siehe* [Fichtennadelöl](#) /
[Kiefernadelöl](#) / [Weihrauchöl](#) /
[Weißtannenöl](#)

Wintergrünöl, *siehe* [Wintergreenöl](#)

Wintergreenöl, [435](#)

Wofacutan Waschlotion, *siehe* [Sebexol®](#)
[Rezepturgrundlage](#) / [Sebexol®](#)
[Creme Lotio](#) / [Wofacutan](#)
[Waschlotion](#) / [Hans Karrer](#)
[Hydrocreme MikroSilber](#)

Ylang-Ylangöl, [439](#)

Ysopöl, *siehe* [Cistrosenöl](#) / [Lavendelöl](#) /
[Muskatellersalbeiöl](#) / [Petitgrainöl](#) /
[Ysopöl](#)

Zedernöl, *siehe* [Zedernholzöl](#)

Zedernholzöl, [443](#)

Zimtöl (Ceylon), [447](#)

Zimtrindeöl, *siehe* [Zimtöl](#) (Ceylon)

Zingiber officinalis oleum, *siehe* [Ingweröl](#)

Zirbelkieferöl, [451](#)

Zypressenöl, [455](#)