

Validierungsdokumentation

Arzneistoffe Fest

HiperScan GmbH

13. Dezember 2018

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	11
Kontext dieses Dokuments	11
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	12
Validierungskonzept	13
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	13
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	16
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	17
Fazit	17
Begriffserklärung	19
Zusammenfassung	23
Validierproben	23
Ergebnis der Validierung	24
Validierungsberichte	25
Acetylcystein	25
Acetylsalicylsäure	31
Aciclovir	37
Aescin	41
Albendazol	45
Alfatradiol	49
Allantoin	57
Allopurinol	63
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	67
Ambroxolhydrochlorid	71
Amiloridhydrochlorid	77
Amitriptylinhydrochlorid	81
Amphotericin B	85
Arginin	89
Argininhydrochlorid	93
Ascorbinsäure	97
Atropinsulfat	103
Bacitracin	107
Beclometasondipropionat, wasserfreies	113
Benzocain	119
Benzoessäure	125
Benzydaminhydrochlorid	129
Betain-Monohydrat	133
Betamethason, mikronisiert	137
Betamethasondipropionat, mikronisiert	141
Betamethasonvalerat	149
Bifonazol	163
Biotin	169
Bismutgallat, basisches	173
Borsäure	179
Budesonid, mikronisiert	183
Butylhydroxytoluol	189
Butylscopolaminiumbromid	195
Calciumascorbat	199
Calciumcitrat-Tetrahydrat	203
Calciumgluconat	209
Calciumglycerophosphat	215
Calciumlactat-Pentahydrat	221
Calciumorotat-Dihydrat	227
Calciumpantothenat	231

Campher	237
Cannabidiol	245
Capsaicin, natürlich	249
Captopril	253
Carbomer 35000 / 50000	259
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	265
Cellulose, mikrokristallin	271
Cetylstearylalkohole	277
Chinidinsulfatdihydrat	287
Chinindihydrochlorid	291
Chininhydrochlorid	295
Chininsulfat Dihydrat	299
Chinolingelb	303
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	309
Chloralhydrat	315
Chloramphenicol	321
Chlorhexidindiacetat	331
Chlorhexidindihydrochlorid	337
Chlorocresol	341
Chlortetracyclinhydrochlorid	345
Cholesterol	351
Cholinchlorid	357
Cholinhydrogentartrat	361
Ciclopirox-Olamin	365
Ciclosporin	371
Ciprofloxacinhydrochlorid	377
Citronensäure, wasserfreie	381
Citronensäure-Monohydrat	395
Citrullin	401
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	405
Clindamycinhydrochlorid	409
Clioquinol	415
Clobetasolpropionat	423
Clonidinhydrochlorid	435
Clotrimazol	439
Coffein	453
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	459
Colistinsulfat	463
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	467
Cyanocobalamin	473
Cyproteronacetat	479
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	485
Cystin	489
Dapson	493
Dequaliniumchlorid	497
Dexamethason	503
Dexamethasonacetat	511
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	517
D-Galactose	521
Diclofenac-Natrium	525
Diltiazemhydrochlorid	531
Dimethylfumarat	541
Diphenhydraminhydrochlorid	545
Diphenylcyclopropenon	551
Dithranol	555
Doxycyclinhyclat	561
Doxylaminhydrogensuccinat	565

Drofeninhydrochlorid	569
Eosin gelblich	573
Ephedrinhydrochlorid	579
Epinephrinhydrogentartrat	585
Ergotamintartrat	591
Erythromycin	595
Estradiolbenzoat	609
Estradiol-Hemihydrat	615
Estradiolvalerat	621
Estriol	627
Ethacridinlactat-Monohydrat	635
Ethinylestradiol	641
Ethosuximid	645
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	649
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	653
Fampridin	657
Finasterid (Form III)	661
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	667
Folsäure	673
Fructose	677
Furosemid	685
Fusidinsäure	689
Gelatine, weiß	693
Gentamicinsulfat	697
Glucose, wasserfrei	707
Glucose-Monohydrat	715
Glutamin	725
Glutaminsäure	729
Glycin	733
Glycopyrroniumbromid	737
Gramicidin	741
Griseofulvin	745
Guaifenesin	749
Harnstoff	753
Hartfett (601)	765
Heparin-Natrium	769
Histamindihydrochlorid	773
Histidin	777
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	781
Hydrochinon	785
Hydrochlorothiazid	791
Hydrocortison	797
Hydrocortisonacetat	809
Hydrocortisonbutyrat	821
Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)	825
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	835
Ibuprofen	839
Indometacin	843
Inositol	847
Iodoform	851
Ipratropiumbromid	857
Isosorbiddinitrat 40%	861
Isoxsuprinhydrochlorid	867
Kaliumcitrat	871
Kaliumhydrogentartrat	879
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	883
Kaliumsorbit	887

Kaliumtartrat-Hemihydrat	895
Ketaminhydrochlorid	899
Ketoconazol	903
Kolophonium	909
Lactose-Monohydrat	913
L-Äpfelsäure	925
Levocarnitin	929
Levothyroxin-Natrium	933
L-Glutathion	937
Lidocain	941
Lidocainhydrochlorid	949
L-Isoleucin	959
Lithiumorotat-Monohydrat	963
L-Leucin	967
L-Phenylalanin	971
L-Prolin	975
L-Serin	979
L-Threonin	983
L-Tryptophan	987
Lysinhydrochlorid	991
Macrogol 1500	995
Macrogol 4000	999
Magnesiumaspartat-Dihydrat	1009
Magnesiumcitrat, wasserfrei	1013
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	1017
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	1021
Magnesiumorotat-Dihydrat	1029
Magnesiumstearat	1033
Manganorotat-Dihydrat	1037
Mannitol	1041
Melatonin	1053
Menthol	1061
Mepivacainhydrochlorid	1071
Mesalazin	1075
Metamizol-Natrium-Monohydrat	1079
Methacholiniumchlorid	1083
Methionin	1089
Methoxsalen	1093
Methyl-4-hydroxybenzoat	1099
Methylcellulosen	1105
Methylcobalamin	1113
Methylprednisolon	1117
Metoprololtartrat	1121
Metronidazol	1125
Miconazolnitrat	1139
Minoxidil	1149
Mometasonfuroat, mikronisiert	1161
Monostearate	1171
Mupirocin-Calcium	1179
Naloxonhydrochlorid Dihydrat	1183
Naphazolinhydrochlorid	1187
Naphazolinnitrat	1193
Naproxen	1197
Natriumacetat-Trihydrat	1201
Natriumascorbat	1205
Natriumbenzoat	1211
Natriumcitrat	1217

Natriumcyclamat	1227
Natriumedetat	1231
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	1237
Natriumsalicylat, gepulvert	1241
Natriumtetraborat	1245
Neomycinsulfat	1251
Neostigminbromid	1259
Nichtionische emulgierende Alkohole	1263
Nicotinamid	1267
Nicotinsäure	1273
Norethisteronacetat	1277
Nystatin	1281
Octenidindihydrochlorid	1287
Ofloxacin	1293
Omeprazol	1297
Ornithinaspartat	1301
Ornithinhydrochlorid	1305
Oxalsäure	1309
Oxetacain	1313
Oxybuprocainhydrochlorid	1317
Oxybutyninhydrochlorid	1321
Oxytetracyclinhydrochlorid	1325
Palmitoylascorbinsäure	1333
Pankreas-Pulver	1339
Papaverinhydrochlorid	1343
Paracetamol	1347
Patentblau V	1351
Phenazon	1355
Pheniraminmaleat	1359
Phenylbutazon	1363
Phenylephrinhydrochlorid	1367
Phenytoin	1371
Pilocarpinhydrochlorid	1375
Poloxamer 407	1381
Polymyxin-B-sulfat	1385
Povidon 25, löslich	1391
Povidon-Iod	1397
Prasteron	1403
Prednicarbat, mikronisiert	1409
Prednisolon Hydrogensuccinat	1417
Prednisolon, mikronisiert	1421
Prednisolonacetat	1431
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	1441
Prednison	1447
Pregnenolon	1453
Prilocainhydrochlorid	1457
Procainhydrochlorid	1461
Progesteron, mikronisiert	1467
Promethazinhydrochlorid	1477
Propranololhydrochlorid	1481
Propyl-4-hydroxybenzoat	1487
Propyphenazon	1493
Pyridoxal-5-phosphat	1497
Pyridoxinhydrochlorid	1501
Resorcin	1507
Ribavirin	1513
Riboflavin	1519

Riboflavinphosphat-Natrium	.1525
Saccharin-Natrium	.1529
Saccharose	.1535
Salicylsäure	.1543
Scopolaminhydrobromid	.1555
Selenhefe	.1559
Sildenafilcitrat	.1563
Sojalecithin (Instantform)	.1569
Sorbinsäure	.1573
Sorbitol	.1579
Spironolacton	.1585
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi	.1591
Stärke	.1595
Stearinsäure 50	.1601
Sulfacetamid	.1605
Sulfadiazin	.1609
Sulfogujacol-Hydrat	.1613
SyrSpend® SF Alka / pH4	.1617
Tannin	.1621
Taurin	.1627
Testosteron	.1631
Testosteronpropionat	.1637
Tetracain Base	.1645
Tetracainhydrochlorid	.1651
Tetracyclinhydrochlorid	.1661
Thalidomid	.1667
Theophyllin	.1671
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	.1675
Thiaminchloridhydrochlorid	.1679
Thymol	.1685
Tobramycinsulfat	.1691
Tosylchloramid-Natrium	.1697
Tranexamsäure	.1703
Tretinoin	.1707
Triamcinolon, mikronisiert	.1715
Triamcinolonacetonid	.1721
Triclosan	.1735
Trometamol	.1751
Tropicamid	.1757
Tyrosin	.1761
Tyrothricin	.1765
Ubidecarenon	.1769
Uridin	.1773
Valin	.1777
Vancomycinhydrochlorid	.1781
Vanillin	.1785
Wachse / Fette	.1791
Weinsäure	.1809
Wollwachsalkohole	.1815
Xylitol	.1819
Xylometazolinhydrochlorid	.1823
Xylose	.1829
Zinkacetat-Dihydrat	.1833
Zinkgluconat	.1837
3,4-Diaminopyridin	.1841
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	.1845

Anhang	1849
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	1849
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	1853
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	1881
Anforderungen an die Validierung	2027
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	2028
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe	2029
Literatur	2031
Index	2033

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

Diese Validierungsdokumentation beschreibt die Ergebnisse der Validierung der Referenzdatenbank für die Substanzklasse *Arzneistoffe Fest*. Zu jeder veröffentlichten Version der Referenzdatenbank wird für alle enthaltenen Substanzklassen eine Validierungsdokumentation erstellt.

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

Die Ergebnisse werden für jede Substanz zusammengefasst und in diesem Dokument wiedergegeben. Die 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.: Bezugquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
 - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
 - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
 - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren (*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 Proben-spektrum das Analyseergebnis berechnet (*Prediction*).
3. Sammlung von weiteren Spektren für die *Validierprobe*, die von der *Kalibrierprobe* unabhängig sein soll. Auch die Ergebnisse (Identitäten) der *Validierprobe* müssen bekannt sein. Das Lehrbuch sieht eine Stichprobe vor, deren Umfang meist mit 25 % bis 50 % der *Kalibrierprobe* vorgeschlagen wird [8].
4. Der zweite datentechnische Schritt heißt *Validierung*. Dabei wird das erstellte **chemometrische Modell** anhand der Spektren der *Validierproben* evaluiert. Als Validierungsparameter für die Identifikation gibt das *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] die **Spezifität** und **Robustheit** vor.

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, 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 Fest* enthalten sind in den jeweiligen Validierungsberichten; ansonsten in den Anhängen *A*, *B* und *C*.

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

- a) Dem *IdentModul* als Ganzes werden Validierspektren in gleicher Weise zur Bewertung übergeben, wie die Spektroskopiesoftware *QuickStep* gemessene Spektren übergibt.

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

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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 Validierungsspektren 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].

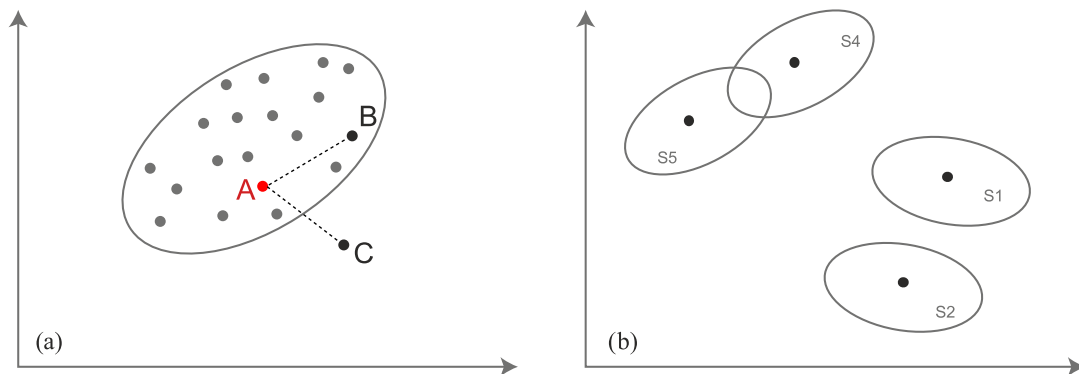


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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 Fest* wurden insgesamt 325 301 Spektren von 30 674 verschiedenen Chargen von insgesamt 877 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	346	1520	67 636
Spezifische Klasse 26188	9	14	600
BtM - Arzneistoffe Fest	16	73	5350

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 73 586 Spektren von 1607 Chargen von 371 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	507	2541	113 081
BtM - Arzneistoffe Fest	17	115	5370
Spezifische Klasse 26188	10	23	949
Drogen	342	1050	50 418

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 169 818 Spektren von 3729 Chargen von 876 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	401	20 094	63 337
Spezifische Klasse 26188	5	33	39
BtM - Arzneistoffe Fest	13	344	629
Drogen	291	6979	17 892

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 81 897 Spektren von 27 450 Chargen von 710 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	67 469	87	23 774 308
Typ B	0	92 440	6216	54 921 881
Typ C	0	57 513	3181	26 473 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 97 %)	99,877 06 % (> 99,871 28 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 98 %)	92,855 24 % (> 92,850 56 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,999 64 %)	91,793 17 % (> 91,693 50 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acetylcystein**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20040-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Acetylcystein; Acetylcysteinum; NAC; N-Acetyl-L-Cystein

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Acetylcystein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylcystein	12299020	21315	40	20121026
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628	40	20121116
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228	40	20151116*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylcystein	161398	22469	40	20160520*
Euro OTC	Acetylcystein	1610011	22854	40	20161107*
Fagron	Acetylcystein	15C16-B06-308039	22886	40	20150402

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Acetylcystein*.
- 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
Fagron	Acetylcystein	08G23-N06	20040	30
Caelo	Acetylcystein	08309805	20176	40
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628 [†]	20
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228 [†]	20
Caelo	Acetylcystein	161398	22469 [†]	20
Caelo	Acetylcystein	163340	23035	40
Euro OTC	Acetylcystein	1801037	23956	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

- 169 608 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Acetylcystein	1208026	1
Euro OTC	Acetylcystein	120802601	2
Phoenix goettin	Acetylcystein	1208026-01	1
Euro OTC	Acetylcystein	12299010	1
Caelo	Acetylcystein	12299021	1
Caelo	Acetylcystein	12299027	1
Caelo	Acetylcystein	130702601	1
Euro OTC	Acetylcystein	1307026-02	1
Euro OTC	Acetylcystein	1408004	1
Euro OTC	Acetylcystein	1505011-01	1
Caelo	Acetylcystein	15114007	1
Sanacorp 07.03.2016 10,...	Acetylcystein	15114007	1
Caelo	Acetylcystein	15114013	2
Caelo	Acetylcystein	16139802	1
Caelo	Acetylcystein	16139808	1
Caelo	Acetylcystein	16334006	1
Caelo	Acetylcystein	10230713	1
Farmalabor	Acetylcystein	P1701913-003	1
Caelo	Acetylcystein	12299002	1
Caelo	Acetylcystein	12299004	1
Fagron	Acetylcystein	13A22N07	1
Caelo	Acetylcystein	10230708	1

- 81 873 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	194	16	169 608
Typ C	0	23	1	81 873

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	92,3810 % (> 90,9524 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,8333 % (> 83,3333 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21315	22469	8,33	89,31
21628	22469	4,66	87,58
22228	22228	0,00	87,90
22469	22469	0,00	85,60
22854	22854	0,00	88,23
22886	22469	7,69	88,77

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Acetylsalicylsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20449-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Acetylsalicylsäure; Acidum acetylosalicylicum; Acidum acetylsalicylicum; ASS

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Acetylsalicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297509	21383	40	20131014
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597	40	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637	40	20140801

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042	22377	40	20160204*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1608037	22820	40	20160921*
Caelo	Acetylsalicylsäure	161316	23064	40	20160825*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 400 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	20449	40
Fagron	Acetylsalicylsäure	12D02-N01	20484	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257102	20508	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257102	20578	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597 [†]	20
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637 [†]	20
Fagron	Acetylsalicylsäure	14E02-B04-297099	22949	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1703010	23388	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	173098	23806	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805004	24120	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805003	24127	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.

- 169418 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 119 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 55 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212223	4
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	815A-01012	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	9
EuRho	Acetylsalicylsäure	1307024-01	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297511	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324109	2
Phönix	Acetylsalicylsäure	13324114	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324105	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324116	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025-01	16
Caelo	Acetylsalicylsäure	14189603	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14250101	1
sanacorp	Acetylsalicylsäure	14250101	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1501046-01	4
EuRo Gehe	Acetylsalicylsäure	147026-01	1
Fagron	Acetylsalicylsäure	14B10-B02-296841	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081301	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081304	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081310	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334902	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15122701	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334907	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334910	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334914	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334914	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334917	3
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	16131607	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023107	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023102	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023108	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023110	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023111	1
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2077J14	1
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2152J13	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17329204	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	10040403	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	10099907	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1107007-01	3
Gehe	Acetylsalicylsäure	10365302	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257126	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	11239703	1
Bombastus	Acetylsalicylsäure	1212005-01	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1212005-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1212005-01	3
Phönix	Acetylsalicylsäure	12145402	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212203	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212230	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212219	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212233	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212234	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212236	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324101	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	1307024-01	1
Phoenix	Acetylsalicylsäure	13324107	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324119	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	13324109	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324118	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	3512N-01012	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	20030611-1	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	3946120	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081308	2
Noweda	Acetylsalicylsäure	1107007-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	1

- 81 778 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 778 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	400	0	169 418
Typ C	0	116	3	81 778

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,4790 % (> 94,9580 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21383	22377	5,90	55,43
21597	23064	8,11	55,99
21637	22820	11,00	50,49
22377	22377	0,00	53,85
22820	22820	0,00	51,84
23064	23064	0,00	58,91

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Aciclovir
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21677-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Aciclovir; Aciclovirum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Aciclovir* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 153 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*.
- 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
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-294559	21677 [†]	20
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-302333	21761 [†]	20
Fagron	Aciclovir	14G07-B05-296462	21831 [†]	20
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-323362	22938	40
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-323362	22939	40
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-315379	entfällt	13

- 169 665 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Aciclovir*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aciclovir	14g07-b05-296462	1
Fagron	Aciclovir	16K09-B05-328196	1
Fagron	Aciclovir	15AS15-B10-307743	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	153	0	169 665
Typ C	0	3	0	81 894

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,0784 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21677	21677	0,00	59,69
21761	21677	6,25	61,93
21831	21677	13,72	65,14

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aescin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20377-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aescin; Aescinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Aescin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aescin	12K22-N13	21237	30	20121127
Euro OTC	Aescin	1310020-01	21238	20	AR-15-FG-005777-01
Euro OTC	Aescin	1506038	21838	40	20150708*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aescin	12I07-B40-306607	22610	40	1610369
Euro OTC	Aescin	1605021	22684	40	20160609*
Euro OTC	Aescin	1612012	22988	40	20170213*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 376 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Aescin*.
- 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
Euro OTC	Aescin	1011033-02	20377	40
Euro OTC	Aescin	1011033	20464	40
Fagron	Aescin	1011033-02	20580	40
Fagron	Aescin	12K22-N13	21237 [†]	10
Euro OTC	Aescin	1310020-01	21238 [†]	20
Euro OTC	Aescin	1506038	21838 [†]	20
Euro OTC	Aescin	1807015-01	24187	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

- 169 608 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aescin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Aescin	1108038	1
Euro OTC	Aescin	1310020-01	1
Euro OTC	Aescin	1612012-01	2
Fagron	Aescin	30691/M3	1

- 81 892 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	210	0	73 376
Typ B	0	182	28	169 608
Typ C	0	3	2	81 892

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

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 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	86,6667 % (> 85,2381 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21237	21238	10,88	26,85
21238	21238	0,00	18,59
21838	21838	0,00	30,67
22610	22610	0,00	29,94
22684	22684	0,00	26,52
22988	22988	0,00	25,67

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Albendazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21596-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Albendazol; Albendazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Albendazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Albendazol	12J25-B40-293217	21596	40	AR-15-FG-002571-01
Fagron	Albendazol	14B05-B41-299704	21730	40	20140430
Fagron	Albendazol	16B04-B06-322057	22968	40	20160302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Albendazol*.
- 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
Fagron	Albendazol	12J25-B40-293217	21596 [†]	20
Fagron	Albendazol	14B05-B41-299704	21730 [†]	20
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	22940	40
Fagron	Albendazol	16B04-B06-329519	23017	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Albendazol	14B05-B41	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	1
Fagron	Albendazol	14B05B41-312959	1
Fagron	Albendazol	14b05-b41-314321	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	4	0	81 893

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21596	21596	0,00	62,98
21730	21596	13,01	69,25
22968	21596	11,86	69,59

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfatradiol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20292-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Alfatradiol; 17-alpha-Estradiolum; Alfatradiolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Alfatradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	20940	40	1402683
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476	80	20130812
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714	40	1509288

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934	40	20151117
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI	40	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511SI	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934SI	40	20151117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 226 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 550 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.
- 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
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	20194	40
Caelo	Alfatradiol	11061005	20292	40
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	20545	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476 [†]	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477	60
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714 [†]	10

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935	40
Caelo	Alfatradiol	161804	23354	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477SI	60
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI [†]	20
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933SI	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935SI	40
Caelo	Alfatradiol	161804	23354SI	40

- 169 268 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 292 Spektren von 133 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 112 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Alfatradiol	13130805	6
VDL 1.7.14;40.30 euro	Alfatradiol	13G19-N06	1
Audor Pharma	Alfatradiol	APXPC0071A	3
Fagron	Alfatradiol	12H29-N05	6
Fagron	Alfatradiol	12L19-N08	8
Caelo	Alfatradiol	13201605	7
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	21
Audor Pharma	Alfatradiol	APXP103DAA	2
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294944	2
Caelo	Alfatradiol	2061504	1
Sanacorp	Alfatradiol	13201605	1
Fagron	Alfatradiol	13201605	1
Caelo	Alfatradiol	5051406	1
Fagron	Alfatradiol	12J27-B08-314546	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32	3
Fagron	Alfatradiol		1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290742	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290739	1
Fagron	Alfatradiol	13130b32290742	1
Caelo	Alfatradiol	14037904	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
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	1
Fagron	Alfatradiol	14/22-B30-302017	1
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-02	1
Caelo	Alfatradiol	14139102	2
Caelo	Alfatradiol	14130104	1
Caelo	Alfatradiol	14139103	6
Caelo	Alfatradiol	14139104	11
Caelo	Alfatradiol	14139105	2
Caelo	Alfatradiol	14318502	1
Fagron	Alfatradiol	1422B30302019	1
Caelo	Alfatradiol	14318512	4
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Fagron	Alfatradiol	14722-B30-302018	1
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Anzag / Gehe	Alfatradiol	14C20-B02-294943	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294942	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294945	4
Fagron	Alfatradiol	14I22-B30-302017	1
Caelo	Alfatradiol	15356801	9
Sanacorp;21.7.15;42,35EUR	Alfatradiol	14I22-B30-302018	1
Caelo	Alfatradiol	14I22-B30-302019	1
Phönix	Alfatradiol	15356801	1
Caelo	Alfatradiol	15356804	3
Caelo	Alfatradiol	15380001	8
Sanacorp	Alfatradiol	15356804	1
Caelo	Alfatradiol	1536801	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310227	4
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310228	3
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310229	3
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-310227	1
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08	3
Fagron	Alfatradiol	15J27B08318164	1
Fagron	Alfatradiol	15j27-B08-314546	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318164	2
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318783	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-321786	1
Gehe	Alfatradiol	16087501	1
Caelo	Alfatradiol	16087501	2
Caelo	Alfatradiol	16087504	1
Caesar&Lorenz/Phoenix	Alfatradiol	16087502	1
Caelo	Alfatradiol	16087502	2
Fagron	Alfatradiol	16G05-801	1
Caesar und Loretz GmbH	Alfatradiol	16087502	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16g05-b01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-326866	1
Fargon/Kehr	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-325108	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-335789	2
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Audor Pharma	Alfatradiol	33-16-I-62P2985A	1
Fagron	Alfatradiol	5102432	1
Kwizda	Alfatradiol	529068	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11	1
Fagron	Alfatradiol	5102423	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-341398	1
Sanacorp, 39,57EUR, 27.1.17	Alfatradiol	700670-0011	1
Shandong northwest manu...	Alfatradiol	AEC151211	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1504015-01A	3
Shandong Northwest Manu...	Alfatradiol	AEC160522	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5100461A	5
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1404001-01A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-42P2945A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	APXPC0071	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5104925A	6
Phönix	Alfatradiol	APXPC0071A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP21-16-II-14P4511A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP3316I62P2985A	1
Sanacorp	Alfatradiol	AP5104925A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP514925A	1
Caelo	Alfatradiol	511211	1
Caelo	Alfatradiol	10319904	1
carlo	Alfatradiol	10319903	1
Caelo	Alfatradiol	11061001	2
Caelo	Alfatradiol	10319909	1
Caelo	Alfatradiol	11161805	6
Caesar/Lorenz	Alfatradiol	11061001	1
Caelo	Alfatradiol	111161607	1
Caelo	Alfatradiol	11061005	1
Caelo	Alfatradiol	11161807	4
Fagron	Alfatradiol	11D07-N19	1
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	1
Fagron	Alfatradiol	11K25-N01	3
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	3
Caelo	Alfatradiol	12164201	5
Fagron	Alfatradiol	11k25-N01	1
Großhandel	Alfatradiol	12164201	1
Caelo	Alfatradiol	12164207	9
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Alfatradiol	12164207	1
Euro OTC	Alfatradiol	121696	1
Fagron	Alfatradiol	12D19-N03	6
Noweda	Alfatradiol	12D19-N03	2
Phoenix	Alfatradiol	12D19-N03	1
Caelo	Alfatradiol	12H29N05	1
Fagron	Alfatradiol	12L10-N08	1
Hirsch	Alfatradiol	12L19-N08	2
Fagron	Alfatradiol	12L19-No8	1
Caelo	Alfatradiol	13130808	4
Caelo	Alfatradiol	13130806	2
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-No6	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N09	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32-290741	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP9374-3/11A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP9374-2/10A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	ap9374311a	1
Caelo	Alfatradiol	11061004	1
Fagron	Alfatradiol	XP101UT	1
Audor Pharma	Alfatradiol	XP103DAA	1

- 81 605 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 719 Chargen von 709 weiteren Substanzen.

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	73 226
Typ B	0	550	0	169 268
Typ C	0	271	21	81 605

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,9091 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,8082 % (> 91,7808 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20940	20940	0,00	27,99
21476	22511	5,32	29,55
21714	21714	0,00	28,10
22511	22511	0,00	27,59
22934	22511	2,87	27,61

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allantoin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20079-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Allantoin; Allantoinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Allantoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Allantoin	13I03-B05	21216	40	20130927
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625	40	20140718
Euro OTC	Allantoin	1609012	22750	40	20161006*
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	22810	40	20161006

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.
- 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	Allantoin	91749379	20079	40
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625 [†]	20
Caelo	Allantoin	162289	22756	40
Caelo	Allantoin	172346	23629	40
Caelo	Allantoin	172346	23635	40
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	24095	40
Caelo	Allantoin	181586	24235	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 305 Spektren von 111 *Apo-Ident*-Kunden aus 82 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 80 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	3091301	1
Caelo	Allantoin	2264594	1
Caelo	Allantoin	10064015	1
Caelo	Allantoin	10064012	1
Caelo	Allantoin	10064008	1
Caelo	Allantoin	5051402	1
Caelo	Allantoin	10318304	2
Caelo	Allantoin	10318305	1
Caelo	Allantoin	10318313	2
Caelo	Allantoin	10318312	1
Anzag	Allantoin	10318315	1
Caelo	Allantoin	11247504	7
Caelo	Allantoin	1113E-01087	1
Caelo	Allantoin	11247510	5
Caelo	Allantoin	11247511	2
Caelo	Allantoin	1225101	1
Fagron	Allantoin	11J11-N11	3
Noweda	Allantoin	11J11-N11	1
Caelo	Allantoin	12251501	6
Anzag	Allantoin	12251501	1
Sanacorp	Allantoin	12251501	1
Caelo	Allantoin	12251502	2
Caelo	Allantoin	12251505	10
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251505	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Allantoin	12251505	1
Caelo	Allantoin	12251509	1
Caelo	Allantoin	12251510	11
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251510	1
Gehe	Allantoin	12251510	1
Sanacorp	Allantoin	12251510	1
Caelo	Allantoin	12374403	9
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374403	1
celo/Jenne	Allantoin	12374403	1
Caelo	Allantoin	12374404	2
Caelo	Allantoin	12374407	6
Caelo	Allantoin	12374408	1
Sanacorp	Allantoin	12374409	2
Caelo	Allantoin	12374409	17
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Caesar&Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Caelo	Allantoin	12374414	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	12374415	12
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374415	1
Caelo	Allantoin	12374418	2
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374416	1
Caelo	Allantoin	12374417	1
Caelo	Allantoin	12374422	7
Sanacorp	Allantoin	12374422	1
Caelo	Allantoin	12374423	4
Noweda	Allantoin	12B09-N08	2
Fagron	Allantoin	12B09-N09	1
Caelo	Allantoin	12bo9-no8	1
Fagron	Allantoin	12C30-N04	2
Fagron	Allantoin	13A21-N07	3
Noweda	Allantoin	13A21-N07	2
Fagron	Allantoin	13G16-N07	8
Fargron/AHD	Allantoin	13G16-N07	1
Phoenix 08.10.14	Allantoin	1401046-01	1
Fagron	Allantoin	13I03-B05-289430	1
Euro OTC	Allantoin	1401046-01	4
Euro OTC	Allantoin	140104601	1
Caelo	Allantoin	140512	1
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	7
Euro OTC	Allantoin	1406011-02	1
Euro OTC	Allantoin	140601103	1
EuRho / Phoenix	Allantoin	1406011-03	1
Caelo	Allantoin	14247602	8
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	14247602	1
Gehe	Allantoin	14247603	1
Caelo	Allantoin	14247609	6
Caelo	Allantoin	15220004	3
Caelo	Allantoin	152200012	1
Caelo	Allantoin	15220005	2
Caelo	Allantoin	15220006	15
Caelo	Allantoin	15220008	10
Caelo	Allantoin	15220007	6
Caelo	Allantoin	15220010	3
Caelo	Allantoin	15220011	2
Caelo	Allantoin	15220012	9
Caelo	Allantoin	15275304	2
Caelo	Allantoin	1522006	1
Caelo	Allantoin	15275302	1
Caelo	Allantoin	15275305	2
Caelo	Allantoin	15275312	4
AHD	Allantoin	1609012-01	1
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	2
Caelo	Allantoin	16228903	5
Fagron	Allantoin	16228903	1
Caelo	Allantoin	16228904	1
Caelo	Allantoin	16228906	3
Caelo	Allantoin	16228915	5
Caelo	Allantoin	20071202	1
Caelo	Allantoin	20140612-15	1
Caelo	Allantoin	2713431	1
Caelo	Allantoin	24061401	1
Caelo	Allantoin	2713448	1
Fagron	Allantoin	5011E-01087	1
Caelo	Allantoin	81542358	4
Fagron	Allantoin	K93403115	1
VDL 17.10.14	Allantoin	12374415	2
Caelo	Allantoin	12374416	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag;18.03.15;2,76EUR	Allantoin	14247602	2
AHD	Allantoin	14247603	3
Caelo	Allantoin	10318306	1
Caelo	Allantoin	12251511	1
Caelo	Allantoin	12374401	1
Caelo	Allantoin	4908E-01087	1

- 81 592 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 752 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	228	32	169 558
Typ C	0	290	15	81 592

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	87,6923 % (> 86,5385 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,0820 % (> 94,0984 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21216	22750	9,79	43,52
21625	22750	8,78	43,10
22750	22750	0,00	42,86
22810	22750	5,37	43,76

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allopurinol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **22243-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Allopurinol; Allopurinolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Allopurinol* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 173 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*.
- 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
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	22243 [†]	20
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	22345 [†]	20
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	22836	40
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-330859	23523	40
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-330859	23526	40
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	entfällt	13

- 169 645 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Allopurinol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Allopurinol	14E15-B08	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	173	0	169 645
Typ C	0	1	0	81 896

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,5318 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22243	22243	0,00	80,67
22345	22243	2,63	78,98

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20433-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat; Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S Trockenextrakt; alpha-Tocopheroli acetat pulvis; alpha-Tocopherolum aceticum siccatum; Vitamin-E-acetat-Trockenkonzentrat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1110021-02	20907	40	20120104
Fagron	alpha-Tocopherol...	13H30-B02-287169	21609	40	AR-15-FG-006388-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1305032-01	21680	40	AR-15-FG-001194-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1507001	21842	40	20130708*
Fagron	alpha-Tocopherol...	14B03-B04-295113	21959	40	20140224
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1603046	22543	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.
- 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
Bulk Medicines & Pharma...	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	2009060301	20433	40
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	13H30-B02-287169	21609 [†]	20
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-01	21680 [†]	20
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1507001	21842 [†]	20
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	14B03-B04-295113	21959 [†]	20
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	16H30-B05-326792	22948	40
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1705003	23424	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.

- 169618 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-01	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1110021-02	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-02	1
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	13g19-n04	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1406013-01	3
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	13G19-N04	1
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	13H30-B02-287169	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1406013-03	3
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1507001-01	2
Euro/Sanacorp	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	150700101	1
Bombastus	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1507001-02	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	7120	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1110021-01	1
BMP	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	2011052301	1

- 81 876 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 820 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

[†]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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	160	40	169 618
Typ C	0	17	4	81 876

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	80,0000 % (> 78,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	80,9524 % (> 66,6667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20907	21680	4,87	40,48
21609	21609	0,00	43,62
21680	21680	0,00	40,32
21842	21842	0,00	43,25
21959	21680	4,78	40,55
22543	22543	0,00	43,11

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ambroxolhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20742-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ambroxolhydrochlorid; Ambroxoli hydrochloridum; Ambroxolum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ambroxolhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1509032	21942	40	20151027*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1601008	22298	40	20160119*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1602015	22347	40	20160217*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl. ...	1604035	22550	40	20160428*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 340 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032	21942 [†]	20
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1601008	22298 [†]	20
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015	22347 [†]	20
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	161996	22636	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002	22800	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004	23155	40
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	171582	23344	40
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	172860	23801	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021	23894	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009	24155	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.

- 169478 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 72 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1311032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1411007-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro/Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	16000201	1
EuroTOC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604031-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-01	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	12
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	8
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199601	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199603	2
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	16G12-B06-326184	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002904	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-01	3
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	170200402	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	3
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	1
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	17158201	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	170522AH/16309201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17286001	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chem & Pharma	Ambroxolhydrochlorid	AXL0361201310	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1604035-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	12K12-N02	1

- 81 825 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 808 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	340	0	169 478
Typ C	0	72	0	81 825

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 91,6667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20742	20742	0,00	39,21
21230	22347	3,04	39,13
21244	22347	3,08	39,02
21942	21942	0,00	40,93
22298	22298	0,00	39,19
22347	22347	0,00	38,45
22550	22550	0,00	38,96

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Amiloridhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21879-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amiloridhydrochlorid; Amiloridhydrochlorid-Dihydrat; Amiloridi hydrochloridum dihydricum; Amiloridum hydrochloricum dihydricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amiloridhydrochl. ...	13J08-B04-288620	21879	40	AR-16-FG-008919-01
Fagron	Amiloridhydrochl. ...	13J08-B04-304547	22339	40	20131024
Fagron	Amiloridhydrochl. ...	16K07-B02-329114	23119	40	20170104

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Amiloridhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04-288620	21879 [†]	20
Fagron	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04-304547	22339 [†]	20
Fagron	Amiloridhydrochlorid	15C25-B05-325653	22834	40
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17F02-B06-335953	23525	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Amiloridhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ebert 04.04.2014	Amiloridhydrochlorid	13J08-B04	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17J02-B04	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid	17J02-B04-341175	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	114	6	169 698
Typ C	0	3	0	81 894

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21879	21879	0,00	57,39
22339	21879	7,11	51,51
23119	21879	15,07	53,71

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Amitriptylinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22844-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amitriptylinhydrochlorid; Amitriptylini hydrochloridum; Amitriptylinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amitriptylinhydr...	16C31-B01-325540	22844	40	20160425
Inresa	Amitriptylinhydr...	005669/17112016	22845	40	1705099
Fagron	Amitriptylinhydr...	18A16-B06-348643	24180	40	20180205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Amitriptylinhydrochlorid*.
- 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
Inresa	Amitriptylinhydrochlorid	005669/06022017	23078	40
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02-335098	23528	40

- 169 738 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Amitriptylinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Amitriptylinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	80	0	169 738
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22844	22845	14,45	67,01
22845	22845	0,00	63,28
24180	22845	20,08	66,26

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Amphotericin B
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20933-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amphotericin B; Amphotericinum B

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Amphotericin B* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 152 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.
- 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
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21951 [†]	20
Euro OTC	Amphotericin B	1512026-01	22813	40
Fagron	Amphotericin B	16L06-B04-333234	23530	40
Euro OTC	Amphotericin B	1803036	24065	40
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-03	entfällt	12

- 169 666 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Amphotericin B	1512026-01	2
Fagron	Amphotericin B	16D05-B04	1
Fagron	Amphotericin B	5173	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	151	1	169 666
Typ C	0	4	0	81 893

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,3421 % (> 97,3684 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20933	20933	0,00	18,97
21338	21338	0,00	25,91
21951	21338	1,25	26,18

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Arginin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20391-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Arginin; Argininum; L-Arginin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Arginin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Arginin	13J28-B02	21226	40	AR-15-FG-008045-01
Euro OTC	Arginin	1604003	22514	40	20160425*
Euro OTC	Arginin	1608031	22801	40	20160916*
Euro OTC	Arginin	1702014	23154	40	20170316*
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	23748	40	20161010

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.
- 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
Fagron	Arginin	L11070165	20391	40
Fagron	Arginin	10H11-N05	20416	40
Fagron	Arginin	11H01-N05	20435	40
Euro OTC	Arginin	L1405020-01	21712	60
Euro OTC	Arginin	1710010	23774	40
Euro OTC	Arginin	1806010	24154	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

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

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.

- 51 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arginin	1410018-01	1
Fagron	Arginin	14B25-B04	2
Fagron	Arginin	14I24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	2
Euro OTC	Arginin	1604003-01	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-335674	7
Euro OTC	Arginin	1710010-01	2
GEHE	Arginin	17G10-B07-341856	2
Euro OTC	Arginin	L1405020-01	4
Euro OTC	Arginin	L1410018-01	2
Euro OTC	Arginin	L1503033-01	3
Euro OTC	Arginin	L1510019-01	1
Euro OTC	Arginin	L1311033-01	2
Euro OTC	Arginin	1105040-01	1
Phönix 17.09.12	Arginin	1110017-01	1
Fagron	Arginin	13/24-N01	1
Euro OTC	Arginin	L1209035-01	1
Fagron	Arginin	13F14-N02	2
Fagron	Arginin	13I24-N01	1
Euro OTC	Arginin	L1102030-01	2
Euro OTC	Arginin	L1206006-01	2
Euro OTC	Arginin	L1302006-01	2
Phönix	Arginin	L1302006-01	1
Fargon	Arginin	121429	1
Fagron	Arginin	12C21-N04	2
Fagron	Arginin	13J28-B02-290463	1
Caelo	Arginin	13J28-B02-290463	1
Fagron	Arginin	1424-B08-303720	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-322156	1

- 81 846 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 806 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	260	0	169 558
Typ C	0	51	0	81 846

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 88,2353 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21226	21226	0,00	35,60
22514	22514	0,00	32,89
22801	22801	0,00	33,66
23154	23154	0,00	34,20
23748	21226	5,75	35,16

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Argininhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20657-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Argininhydrochlorid; Arginini hydrochloridum; Argininum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Argininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Argininhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	21776 [†]	20
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1603033	22512	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1610042	22877	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1711014	23875	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 18 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	1
EuRho	Argininhydrochlorid	1306023-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1407040-01	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03	2
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1407040-02	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03-287766	1
Hirundo Products Vertri...	Argininhydrochlorid	6412784-152	2
Fagron	Argininhydrochlorid	12C20-N08	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1506023-01	1
Fagron	Argininhydrochlorid	12G25-N13	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B032x	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-b03-287768	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-B03-287768	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1212009-01	3

- 81 879 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 820 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	17	1	81 879

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20657	21776	11,59	48,20
20964	20964	0,00	48,34
21776	21776	0,00	46,74

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ascorbinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20394-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ascorbinsäure; Acidum ascorbicum; Acidum ascorbinicum; Vitamin C

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	21229	40	1410500
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	21317	40	20121122
Euro OTC	Ascorbinsäure	1612018	22918	40	20170109*
Caelo	Ascorbinsäure	163452	23062	40	20170125*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23293	40	20170524*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 500 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	09306404	20394	40
Hebei Welcome Pharmaceu...	Ascorbinsäure	1107411106	20430	40
Caelo	Ascorbinsäure	160569	22483	60
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	22672	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1605024	22680	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1609015	22789	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1703040	23128	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1703025	23144	40
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23288	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1707005	23553	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1708026	23701	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032	23891	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.

- 169318 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 79 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	14123809	2
Caelo	Ascorbinsäure	15300002	3
Euro OTC	Ascorbinsäure	10071418	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	12061408	1
Caelo	Ascorbinsäure	1071404	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	1
pharmorgana	Ascorbinsäure	1304413505	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1308008-01	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123910	1
Caelo	Ascorbinsäure	13341803/3	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123915	3
Caelo	Ascorbinsäure	15084503	1
Caelo	Ascorbinsäure	14214403	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084507	1
Pharma Greven	Ascorbinsäure	D201503108	1
Caelo	Ascorbinsäure	16050403	2
ACM	Ascorbinsäure	Knc1035j16	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17041406	1
ACM	Ascorbinsäure	KNC1035J16	2
ACM	Ascorbinsäure	KNC1488J14	6
Euro OTC	Ascorbinsäure	L-1202011-02	1
Gehe/Gehe	Ascorbinsäure	L1505001	1
Nachprüfung	Ascorbinsäure	VC1242	2
Caelo	Ascorbinsäure	1234567	1
Canea Pharma/Sanacorp	Ascorbinsäure	VC1450	1
Caelo	Ascorbinsäure	12456	1
Zentiva/Alliance Health...	Ascorbinsäure	15300007	1
Caelo	Ascorbinsäure	15300007	4
Caelo	Ascorbinsäure	15359003	1
Caelo	Ascorbinsäure	16345205	1
GEHE	Ascorbinsäure	16345205	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032-01	1
Caelo	Ascorbinsäure	2061203	1
NPCPC	Ascorbinsäure	1107411106	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208606	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	11121302	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208608	1
REWE Food Ingredients	Ascorbinsäure	11572008237103	1
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	11208606	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ascorbinsäure	12/25-N04	1
Caelo	Ascorbinsäure	12272601/1	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350003	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350005	2
Caelo	Ascorbinsäure	12349909	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	28081303	1
NE GPF	Ascorbinsäure	DY0261121205	1
Premium Ingredients Int. ...	Ascorbinsäure	2012444403	1
Gesundform	Ascorbinsäure	L1110704	1
AmsVital GmbH	Ascorbinsäure	L1220572	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1120454	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1202011-02	1
Wepa Paulus	Ascorbinsäure	11406201	1
Caelo	Ascorbinsäure	13341803/1	1
Caelo	Ascorbinsäure	14044701/3	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17011404	1
Caelo	Ascorbinsäure	14214404	1
Caelo	Ascorbinsäure	22101302	1
Apotheke Bauer & Cie. oHG	Ascorbinsäure	23/09	1
Wepa	Ascorbinsäure	261120415	1
Anzag/Gehe Balance	Ascorbinsäure	L1210232	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1230216	2

- 81 818 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 777 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ascorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ascorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	500	0	169 318
Typ C	0	77	2	81 818

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,4684 % (> 93,6709 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21229	21229	0,00	59,40
21317	21229	3,12	58,74
22918	22918	0,00	62,29
23062	23062	0,00	60,46
23293	23293	0,00	58,90

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Atropinsulfat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20653-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Atropinsulfat; Atropini sulfas; Atropinum sulfuricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Atropinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 285 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 301 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 390 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- 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	Atropinsulfat	14336806	21719 [†]	20
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920 [†]	20
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932	40
Caelo	Atropinsulfat	16326802	22952	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682	40
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719SI [†]	20
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920SI [†]	20
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932SI	40
Caelo	Atropinsulfat	16326802	22952SI	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367SI	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682SI	30

- 169 428 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Atropinsulfat	13357403	1
Caelo	Atropinsulfat	13357405	1
Caelo	Atropinsulfat	15115201	3
Caelo	Atropinsulfat	14336807	1
Phönix	Atropinsulfat	15301607	1
Gehe	Atropinsulfat	16326802	1
Caelo	Atropinsulfat	16326802	1
Caelo	Atropinsulfat	16c15b03-319166	1
Caelo	Atropinsulfat	12244206	1
Noweda	Atropinsulfat	12250403	1
Caelo	Atropinsulfat	13173809	1
fargon	Atropinsulfat	13K01-N01	1

- 81 883 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

[†]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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	285	0	73 301
Typ B	0	390	0	169 428
Typ C	0	14	0	81 883

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8947 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20653	20653	0,00	31,04
21088	21088	0,00	31,03
21551	21551	0,00	29,61
21719	21719	0,00	31,25
21920	21719	12,40	31,07

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bacitracin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20851-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bacitracin; Bacitracinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Bacitracin* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686	30	1503715
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898	40	20150324
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986	40	9466
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	22739	40	20160421
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343685	23933	40	1806068

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 296 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 440 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- 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
Fagron	Bacitracin	09J30-N01	20218	40
Fagron	Bacitracin	13A-03-N11	20851 [†]	20
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657 [†]	20
Roth	Bacitracin	194169081	21658 [†]	20
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686 [†]	30
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898 [†]	20
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986 [†]	20
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334194	23531	30
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657SI	60
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686SI	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898SI	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986SI	60

- 169378 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 76 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	11/17-N01	1
Fagron	Bacitracin	11E23-N10	1
Fagron	Bacitracin	11J17-N01	2
Fagron	Bacitracin	13A03-N11	1
Fagron	Bacitracin	12G12-N17	1
Fagron	Bacitracin	13B25-B01	1
Fagron	Bacitracin	13D26-N08	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290643	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290645	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292908	2
Caelo	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03	4
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	9
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296245	2
Fagron	Bacitracin	14e23-b03-296243	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-303424	3
Fagraon	Bacitracin	14E23-B03-303424	1
Fagron	Bacitracin	14E23B03-303424	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-303425	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-333424	1
Caelo	Bacitracin	15080605	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06	2
Fargon/Phönix	Bacitracin	15C12-B06-312975	1
Caelo	Bacitracin	15C12-B06-317782	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-317782	2
Fagron	Bacitracin	16B17-B03	3
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322891	5
Caelo	Bacitracin	16B17-B03-322891	1
Fagron	Bacitracin	16b17-b03-322939	1
Fagron	Bacitracin		1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-329401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334052	2
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-335331	2
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343686	1
Fagron	Bacitracin	211531	1
Fagron	Bacitracin	28051509	1
Fagron	Bacitracin	31071503	1
Phönix Gotha	Bacitracin	C2280010	1
Fagron	Bacitracin	C2280017	3
Phönix	Bacitracin	c2280065	1
Fagron	Bacitracin	C2280065	1
Fagron	Bacitracin	13C13-N10	1
Fagron	Bacitracin	700193-0001	1

- 81 821 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 792 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bacitracin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bacitracin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	290	0	73 296
Typ B	0	352	88	169 378
Typ C	0	70	6	81 821

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	80,0000 % (> 79,3182 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,1053 % (> 88,1579 %)

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
20851	20851	0,00	24,51
21657	21657	0,00	24,89
21658	21986	3,90	26,59
21686	21686	0,00	20,54
21898	21986	4,26	25,93
21986	21986	0,00	25,17
22739	23933	5,55	26,16
23933	23933	0,00	20,76

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Beclometasondipropionat, wasserfreies
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21046-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beclometasondipropionat, wasserfreies; Beclometasoni dipropionas anhydricus; Beclometasonum dipropionicum anhydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Beclometasondipr...	13I05-N03	21046	40	1511689
Fagron	Beclometasondipr...	13E02-B40-293328	21554	40	20140508

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Beclometasondipr...	1203022-03	21634	25	1509281
Fagron	Beclometasondipr...	13E02-B40-296353	21977	40	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr...	1502032	22989	40	20150327*
Fagron	Beclometasondipr...	13E02-B40-296353	21977SI	20	20140508
Euro OTC	Beclometasondipr...	1502032	22989SI	30	20150327*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 235 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 351 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 317 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*.
- 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
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	11C01-N03	20293	40
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was...	1203022-03	21634 [†]	35
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	13E02-B40-296353	21977 [†]	20
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was...	1203022-03	21995	60
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	15F29-B09-314376	23104	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	16B16-B03-342082	23930	40
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-296353	21977SI [†]	9
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	1203022-03	21995SI	28
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	15F29-B09-314376	23104SI	20
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	16B16-B03-342082	23930SI	25

- 169 501 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 41 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	1203022-01	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	1203022-03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-293327	4
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-293328	2
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-296353	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-296354	2
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13I05-N03	3
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	13I05N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	14D04-B04-302335	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	14D04-B04-302336	3
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	14D04-B04302336	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	16B16-B03-322517	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	C0783/112020	1
fragon	Beclometasondipropionat, was. ...	700721-0004	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was. ...	C0783111020	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	11F28-N02	2
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	11L01-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	12D12-N03	5
Fagron	Beclometasondipropionat, was. ...	12G04-N11	3
Caelo	Beclometasondipropionat, was. ...	12G04-n11	1
Caelo	Beclometasondipropionat, was. ...	13E02-B40-293326	1

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

- 81 856 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 809 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Beclometasondipropionat, wasserfreies* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	235	0	73 351
Typ B	0	317	0	169 501
Typ C	0	40	1	81 856

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,4468 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,1073 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,5610 % (> 90,2439 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21046	21046	0,00	35,83
21554	21634	4,37	37,82
21634	21634	0,00	39,77
21977	22989	3,62	33,70
22989	22989	0,00	35,11

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20211-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzocain; Aethylum paraaminobenzoicum; Benzocainum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Benzocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzocain	12341904	20843	40	1411055
Caelo	Benzocain	13213509	21563	40	1706017
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	23986	40	1807429

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.
- 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
Fagron	Benzocain	10K02-N01	20211	40
Fagron	Benzocain	10K02-N01	20219	40
Fagron	Benzocain	12E04-N06	21083	40
Caelo	Benzocain	13213509	21563 [†]	20
Caelo	Benzocain	161740	22641	40
Fagron	Benzocain	14G02-B01-306980	23569	40
Caelo	Benzocain	172174	23628	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

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

Typ C Spektren 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.

- 171 Spektren von 113 *Apo-Ident*-Kunden aus 77 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 73 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzocain	11K08-B40	4
Caelo	Benzocain	13213502	5
Caelo	Benzocain	2412M-01118	1
Caelo	Benzocain	12341904	6
Caelo	Benzocain	12115011	4
Caelo	Benzocain	13213511	3
Fagron	Benzocain	12H10-N06	4
Fagron	Benzocain	400313	2
Caelo	Benzocain	10072603	2
Caelo	Benzocain	5021401	1
Caelo	Benzocain	6031501	1
Caelo	Benzocain	1012ben	1
Fagron	Benzocain	104210-0001	1
Fagron	Benzocain	10K02-N01	1
Fagron	Benzocain	11/22-N03	1
Fagron	Benzocain	11/22-N3	1
Caelo	Benzocain	11127506	1
Caelo	Benzocain	11127508	2
Caelo	Benzocain	11305206	1
Fagron	Benzocain	11I22-N03	1
Fargon/Sana	Benzocain	11K08-290049	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291840	1
Fagron	Benzocain	11k08-B40-291841	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291841	4
Fagron	Benzocain	11K08B40290050	1
Fagron	Benzocain	11k08-b40-291841	1
Caelo	Benzocain	12115007	5
Caelo	Benzocain	12115008	3
Phönix Gotha	Benzocain	12115011	1
Fagron	Benzocain	12341904	1
Caelo	Benzocain	12341906	1
Fagron	Benzocain	12E04-N06	10
Phoenix	Benzocain	12H10-N06	1
Fargon	Benzocain	12H10-N06	1
Caelo	Benzocain	1313509	1
Sanacorp	Benzocain	13213502	1
Sanacorp W.E:07.01.14 ...	Benzocain	13213502	1
Sanacorp	Benzocain	13213506	1
Caelo	Benzocain	13213509	8
Caelo	Benzocain	13213515	2
Anzag / Noweda	Benzocain	1321351	1
Caelo	Benzocain	13213518	1
Phönix	Benzocain	13F06-N10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	13213516	1
Fagron	Benzocain	13F06-N10	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02	4
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294100	2
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Caelo	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294112	2
Euro OTC	Benzocain	13L06-B02-297505	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-300494	2
Fagron	Benzocain	13L06-B02-300494	1
Fagron	Benzocain	13L06-B06-300481	1
Fagron	Benzocain	13L06Bo2	1
Caelo	Benzocain	14277502	4
Fagron	Benzocain	14G02-B01-310324	6
Caelo	Benzocain	1515I-01118	1
Caelo	Benzocain	15227302	6
Caelo	Benzocain	15227307	3
Fagron	Benzocain	15227307	1
Caelo	Benzocain	15227311	3
Caelo	Benzocain	15227314	3
Caelo	Benzocain	15227315	4
Caelo	Benzocain	15227317	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-308254	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-316239	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-322019	4
Caelo	Benzocain	15C19-B04-322019	1
Caelo	Benzocain	16174001	3
Fagron	Benzocain	15C19-B04-325359	1
AHD	Benzocain	16174001	1
Caelo	Benzocain	16174007	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01	1
Caelo	Benzocain	19031301	1
Fiebig	Benzocain	18018801	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-337264	1
Caelo	Benzocain	24081212	1
Caelo	Benzocain	3784947	1
Fagron	Benzocain	4413E-01118	1
Caelo	Benzocain	91062169	1
Fagron	Benzocain	BZ-08/11-12	1
Fagron	Benzocain	BZ-27/1112	1
s.Prüfprotokoll	Benzocain		1
ACM	Benzocain	KNC1643J15	1
Caelo	Benzocain		1
Fagron	Benzocain	14G02B01318318	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02297505	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04	1

- 81 726 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 759 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Benzocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	140	120	169 558
Typ C	0	134	37	81 726

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	53,8462 % (> 52,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	78,3626 % (> 76,6082 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20843	20843	0,00	103,73
21563	21563	0,00	104,31
23986	23986	0,00	104,21

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoessäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20041-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoessäure; Acidum benzoicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Benzoessäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzoessäure	13391310	21458	40	20131216
Caelo	Benzoessäure	15084611	23095	40	20150318
Caelo	Benzoessäure	15084614	23096	40	1707644

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 173 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.
- 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
Fagron	Benzoessäure	09B25-N03	20041	33
Caelo	Benzoessäure	13391310	21458 [†]	20
Caelo	Benzoessäure	15084614	22664	40
Caelo	Benzoessäure	15084614	23726	40
Caelo	Benzoessäure	162701	24027	40

- 169 645 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzoessäure	1339120	1
Caelo	Benzoessäure	13391310	1
Caelo	Benzoessäure	13391320	1
Caelo	Benzoessäure	15084603	3
Caelo	Benzoessäure	15084607	3
Caleo/Phoenix	Benzoessäure	15084607	1
Sanacorp	Benzoessäure	15084607	1
Caelo	Benzoessäure	15084701	1
Gatt-Koller / Phoenix	Benzoessäure	2992/07131314	2
ACM	Benzoessäure	KNC0558J15	1
ACM	Benzoessäure	KNC0396J17	1
Caelo	Benzoessäure	10156104	1
Caelo	Benzoessäure	13074605	3
Phönix	Benzoessäure	13074605	1
Caelo	Benzoessäure	13074610	2
Caelo	Benzoessäure	90179109	1
Caelo	Benzoessäure	13391314	1

- 81 872 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 819 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	152	21	169 645
Typ C	0	22	3	81 872

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	87,8613 % (> 86,1272 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	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
21458	23096	10,59	53,82
23095	23096	10,20	54,71
23096	23096	0,00	59,70

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzydaminhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20624-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzydaminhydrochlorid; Benzydamini hydrochloridum; Benzydaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Benzydaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzydaminhydroc...	14I30-B04-300713	21699	30	AR-15-FG-015977-01
Fagron	Benzydaminhydroc...	15I17-B02-315060	22268	40	20151211
Fagron	Benzydaminhydroc...	16D05-B50-332333	23203	40	20170323

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 476 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 155 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12D26-N14	20624	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14I30-B04-300713	21699 [†]	15
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02-315060	22268 [†]	20
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332333	23204	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	23942	40

- 169 663 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12C20-N02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14B25-B01-294054	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503309P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503313P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-303068	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-318272	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-b50-332334	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid		1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332334	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B0334641	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007b	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111702007B	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12j10-n03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13A15-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
FARGON	Benzydaminhydrochlorid	13h19-n06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19N06	1

- 81 873 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 811 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	73 476
Typ B	0	155	0	169 663
Typ C	0	24	0	81 873

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,1290 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	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
21699	21699	0,00	37,96
22268	21699	5,50	35,95
23203	21699	7,69	37,40

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betain-Monohydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20498-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betain-Monohydrat; Betainum monohydricum; Trimethylglycin Monohydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Betain-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Betain-Monohydrat*.
- 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	Betain-Monohydrat	11117715	20498	40
Fagron	Betain-Monohydrat	14I26-B06-309878	21956 [†]	20
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	23092	40
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	23378	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Betain-Monohydrat*.
- 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	Betain-Monohydrat	14A14-B02-292983	1
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	1
Caelo	Betain-Monohydrat	4312172831	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	3	0	81 894

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20991	20991	0,00	54,70
21956	20991	2,78	55,70

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betamethason, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20943-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethason, mikronisiert; Betamethason; Betamethasonum, micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Betamethason, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Betamethason, mikronisiert*.
- 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
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11B18-N14	20271	30
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11B18-N14	20276	30
Fagron	Betamethason, mikronisiert	13H08-N06	21579 [†]	20
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296165	22897	40
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05-324091	22904	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 35 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11H31-B06-288217	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12J01-N02	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	2
Symbiotec Pharmalab Ltd...	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296164	3
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296154	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14c13-bo2-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9071304	1
BASF/Phönix	Betamethason, mikronisiert	ZBtBY13004	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9J26-N08	1
Caelo	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Anzag 5.06.2012	Betamethason, mikronisiert	11K14-N02	1
Gehe 07.10.13	Betamethason, mikronisiert	1201-No2	1
Caelo	Betamethason, mikronisiert	120104/13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	2
Anzag 13.06.2013	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Phönix	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26N08	1
Fiebig	Betamethason, mikronisiert	12J01-120301-m1	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	M-X01-120301m1	1
gehe 11.06.2013	Betamethason, mikronisiert	M-X01-111201-m1	1
Unisan	Betamethason, mikronisiert	Retest09K25-N13	2
GEHE	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1

- 81 862 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

le schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	133	27	169 658
Typ C	0	20	15	81 862

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	83,1250 % (> 81,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	57,1429 % (> 48,5714 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20943	20943	0,00	16,92
21579	21579	0,00	18,32
22493	22493	0,00	15,24

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betamethasondipropionat, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20930-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasondipropionat, mikronisiert; Betamethasoni dipropionas micronisatum; Betamethasonum dipropionicum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366	40	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr...	1311023-01	21716	40	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr...	1601034	22372	30	20160204*
Fagron	Betamethasondipr...	16C04-B03-324513	22898	40	20160421
Caelo	Betamethasondipr...	13372501	21250SI	30	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366SI	31	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr...	1311023-01	21716SI	30	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr...	1601034	22372SI	30	20160204*
Fagron	Betamethasondipr...	16C04-B03-324513	22898SI	39	20160421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 196 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 652 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.
- 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
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	10K09-N06	20256	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13I17-N05	20952	80
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236803	21367	35
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1311023-01	21716 [†]	20
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1601034	22372 [†]	15
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1610014	22851	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	171059	23342	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1705020	23539	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	173536	23839	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1801045	24090	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372501	21250SI [†]	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236803	21366SI [†]	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13236803	21367SI	60
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1311023-01	21716SI [†]	16
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1601034	22372SI [†]	15
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1610014	22851SI	30
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	171059	23342SI	20
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1705020	23539SI	27
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	173536	23839SI	25
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1801045	24090SI	39

- 169166 Spektren aus insgesamt 3652 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 418 Spektren von 176 *Apo-Ident*-Kunden aus 114 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 107 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	3170717	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	8K03-N13	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	12B27-N08	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	11
	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-n05	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	2
Fargon/ Noweda	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1305041-01	10
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	131102301	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1311023-01	6
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1311023-02	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	1317-N05	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236801	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236802	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236801ok	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236803	1
Phoenix 03.04.20147	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236805	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236803	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236805	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236806	4
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik. ...	13236806	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372501	8
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372501	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372503	9
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372504	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372512	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372514	11
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372515	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372516	8
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	13372520	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13I17-N05	12
Alliance health	Betamethasondipropionat, mik. ...	13I17-N05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13j16-B01-291844	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13J16-B01-291844	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13J16-B01-291845	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	13j16-b01-291845	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	140507	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B03-296838	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B06-296837	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B06	2
Anzag/fagromn	Betamethasondipropionat, mik. ...	14C03-B06-296837	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-01	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-01	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-02	7
Euro/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-02	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	1503003-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	150300302	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	150605BD	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik. ...	1506016-02	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163301	19
WE:09.12.2016	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163301	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163302	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163303	11
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	11
WE:05.04.2016 Phönix	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	4
phönix	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163304	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15163305	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15238701	16
Gehe	Betamethasondipropionat, mik. ...	15238701	1
Sanacorp WE: 12.08.17 ...	Betamethasondipropionat, mik. ...	15238701	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412906	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412905	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412901	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412907	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412910	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412909	1
GEHE	Betamethasondipropionat, mik. ...	15412914	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412914	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	15412916	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	15H25-B06-313088	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	15H28-B06-313088	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1601034-01	23
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	160103401	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	1601034-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1610014-01	19
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	16C04-B03-320850	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	16C04-B033-24513	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	16C04-B03-320852	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	16C04-B03-320851	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1705020-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105901	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105902	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105903	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17105907	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17353601	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17b16b04332218	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	17B16-B04-332220	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17B16-B04-332224	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	2109DM0	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	2109DM0B00111322	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	2109DM0B0011322	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	5163303	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik...	BDP014/1115	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik...		1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	Co0044/1A15020	1
Phönix Gotha	Betamethasondipropionat, mik...	11/02-N01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	11I02-N01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	11K28-N10	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...		1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	10E19-N03	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	11D26-N06	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	9J05-N09	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1210020-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	121002001	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114501	1
Phönix 05.12.12	Betamethasondipropionat, mik...	12114505	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114506	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114507	3
Noweda	Betamethasondipropionat, mik...	12114509	1
Caesar/Lorenz	Betamethasondipropionat, mik...	12114509	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114511	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	12827-N08	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114513	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	12114512	1
Bombastus	Betamethasondipropionat, mik...	12B27N08	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	12C21-N13	1
Alliance Health 24.01.2...	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023001	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023002	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	13023004	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13023005	9
Hirsch	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-02	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1303006/01	1
Phönix	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	1305041-02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik...	13125701	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13125701	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	13125702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13125703	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...		1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik...	13236802	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	1325702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	2313A-03644	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	18121306	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	AKD11	1
EUro/AHD	Betamethasondipropionat, mik...	1303006-01	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik...	130541-01	1

- 81 479 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 722 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	390	0	73 196
Typ B	0	652	0	169 166
Typ C	0	415	3	81 479

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 99,0798 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,2823 % (> 98,5646 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20930	20930	0,00	11,72
21250	21250	0,00	11,07
21366	20930	5,62	15,26
21716	21716	0,00	9,06
22372	22372	0,00	11,86
22898	20930	4,68	13,06

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betamethasonvalerat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20026-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasonvalerat; Betamethason-17-valerat; Betamethasoni valeras; Betamethasonum valerianicum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethasonvale...	12K07-N23	20887	39	20121119
Euro OTC	Betamethasonvale...	1208014-01	20920	40	20120928

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasonvale...	13091213	21215	40	20130506
Fagron	Betamethasonvale...	13K29-B32-288243	21566	40	20131210
Caelo	Betamethasonvale...	13225507	21588	34	1706018
Euro OTC	Betamethasonvale...	1406019-01	21645	40	20140725
Fagron	Betamethasonvale...	13K05-B08-292651	21674	40	1511154
Euro OTC	Betamethasonvale...	1510037	22249	40	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1610010	22861	40	20161116*
Euro OTC	Betamethasonvale...	1510037	22249SI	20	20151215*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 373 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 213 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 509 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.
- 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	Betamethasonvalerat	82806109	20026	30
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288243	21566 [†]	20
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	21588 [†]	26

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	21645 [†]	20
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292651	21674 [†]	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	22249 [†]	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716	40
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396	40
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683	30
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	22249SI [†]	10
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716SI	34
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010	22861SI	30
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332SI	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396SI	29
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683SI	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967SI	40

- 169 309 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1602 Spektren von 388 *Apo-Ident*-Kunden aus 357 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 351 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	8081502	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10106313	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11E18-N03	4
Caelo	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003403	10
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	18
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1206014-02	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Betamethasonvalerat	120801402	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-03	6
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-04	8
Symbotica Spec/Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	123345	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229808	12
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07-N23	8

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07N23	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	19
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13/17-B08-292649	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13012015C	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091203	16
Caelo	Betamethasonvalerat	13091205	12
Noweda	Betamethasonvalerat	13091205	1
AHD 17.11.14 EK 18,11	Betamethasonvalerat	13091205	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091206	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091207	9
Gehe 13.02.14	Betamethasonvalerat	13091210	3
Phönix	Betamethasonvalerat	13091209	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091210	4
Caelo	Betamethasonvalerat	13091209	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13091211	5
Caelo	Betamethasonvalerat	13091212	10
Caelo	Betamethasonvalerat	13091213	8
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	13091213	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039-01	23
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131103901	1
Noveda	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
NEWCHEM	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131139-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225502	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13225503	8
GEHE 17.06.2014	Betamethasonvalerat	13225503	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225504	12
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	13225504	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225505	8
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225508	11
Phoenix Goettin	Betamethasonvalerat	13225508	1
Hustadt Apotheke	Betamethasonvalerat	13225508	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225509	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225515	11
Caelo	Betamethasonvalerat	13225516	10
AHDE / Cael 17.02.2015	Betamethasonvalerat	13225516	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13225607	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13D03-N07	47
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	52
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Herbasinica	Betamethasonvalerat	13g19-n01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13G19-N01	2
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	13G19-N01	2
Hirsch	Betamethasonvalerat	13G19-No1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13g19-n01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08	4
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-092652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-291663	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292647	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B23-288246	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B12-288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32	7
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-28824	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288244	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32288243	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288245	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288246	4
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	16
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	13k29-B32-288247	1
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13K29B32288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13k29b32288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288248	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288250	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-289364	1
Fargon	Betamethasonvalerat	13k29-b32-289364	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13117-B08-292649	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14031407	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406011903	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	29
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1406019-01	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601901	1
noweda	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-02	25
AHD	Betamethasonvalerat	1406019-02	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-02	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601902	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1406019-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601903	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-03	32
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-03	2
Euroo	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Caelo	Betamethasonvalerat	140601903	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1406019-03	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14188602	4
Sanacorp	Betamethasonvalerat	14188602	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188603	7
Caelo	Betamethasonvalerat	14188604	8
Fagron	Betamethasonvalerat	14188603	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188605	1
caesar&lorenz,phönix	Betamethasonvalerat	14188606	1
Noweda/Ceasar Lorenz	Betamethasonvalerat	14188606	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	14188608	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188608	6
Caelo	Betamethasonvalerat	14188609	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14188610	5
Caelo	Betamethasonvalerat	14188617	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14188619	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1488610	1
Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	146019-02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292646	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19B02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	5
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292648	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-292650	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	6
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296168	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-2926550	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296169	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05	9
Caelo	Betamethasonvalerat	14G30-B05	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05296172	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296172	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296173	9
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296175	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309518	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	7
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309521	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H25-B01-302863	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302683	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	3
Noweda	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	4
Cael Sanacorp 05.02.2016	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01302864	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	13
Caelo	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14h28-b01-302865	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302866	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-b01-302866	1
Hedinger	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	1
Fargon,VDL;4.1.15; 106,74	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302866	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-305470	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07	1
phönix	Betamethasonvalerat	15/16B07-319228	1
AHD/Fargon	Betamethasonvalerat	14H28-Bo1-302865	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07317428	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317416	2
Ebert u. Jacobi 16.0...	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317428	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319832	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075802	20
Allianz Healthcare 27.0...	Betamethasonvalerat	15075802	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Betamethasonvalerat	15075802	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15075802	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075803	6
Caello/Sanacorp	Betamethasonvalerat	15075803	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075804	9
Caesar und Loretz	Betamethasonvalerat	15075803	1
Caelo	Betamethasonvalerat	150758036	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075805	6
Caelo	Betamethasonvalerat	15075809	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15075810	7
Caelo	Betamethasonvalerat	15075811	1
Noweda	Betamethasonvalerat	15075812	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075812	4
Bombastus	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037-01	19
Caelo	Betamethasonvalerat	1510037-01	2
Phönix WE:16.07.2016 ...	Betamethasonvalerat	1510037-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15116-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1516-B07-317416	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1516-B07-319228	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1516-B07-317417	1
Caleo/Phönix	Betamethasonvalerat	1522609	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262602	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15262603	12
Caelo	Betamethasonvalerat	15262604	9
Caelo	Betamethasonvalerat	15262606	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15262607	6
Caelo	Betamethasonvalerat	15262609	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15262610	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398501	12
Caelo	Betamethasonvalerat	15262612	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15398501	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15398501	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398503	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15398504	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398505	8
AHD 15.06.16 EK:18,44	Betamethasonvalerat	15398505	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398506	16
Caelo	Betamethasonvalerat	15398512	8
Caelo	Betamethasonvalerat	15398510	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398515	13
Caelo	Betamethasonvalerat	15398513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398514	1
phönix	Betamethasonvalerat	15398515	1
AHD	Betamethasonvalerat	15398515	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15824-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307015	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	14
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314055	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15f16-b04314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314882	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315327	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315328	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317417	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319832	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319228	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319832	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15L21-B03-318663	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-Bo7-319832	1
Caelo	Betamethasonvalerat	160216BV	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023-01	30
Caelo	Betamethasonvalerat	1606023-01	1
Symbiotitica/Noweda	Betamethasonvalerat	1606023-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	160623-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16100100-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1610010-01	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010-01	26
Caelo	Betamethasonvalerat	161125BV/15398512	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270501	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Betamethasonvalerat	16270501	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270502	13
Caelo	Betamethasonvalerat	16270503	4
Caelo	Betamethasonvalerat	16270504	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270505	4
Gehe	Betamethasonvalerat	16270505	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270509	3
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Betamethasonvalerat	16270509	1
Cealo/Noweda	Betamethasonvalerat	16270509	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1627051	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270511	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16270513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270513	3
Caelo	Betamethasonvalerat	16270514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-320971	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16720513	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	3
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18B02320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322109	4
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323033	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323034	4
Fagron	Betamethasonvalerat	16b18-b02-324798	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-324798	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	4
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-3247990855	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	4
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327354	1
phönix	Betamethasonvalerat	16e23-b03-327350	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327350	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23B03328128	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	7
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06329223	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329231	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16h22-b06-330523	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330523	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22B06330524	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330524	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-01	27
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-332351	1
EuRho / Phoenix	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1704019-01	2
Sanacorp W.E: 18.01.18 ...	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170419-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078701	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17078701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Betamethasonvalerat	17078701	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17078703	5
Caelo	Betamethasonvalerat	17078704	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17078713	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17078705	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078714	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078715	2
AHD	Betamethasonvalerat	17078714	1
Farmabios S. p. A./ Now...	Betamethasonvalerat	17078715	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078719	2
GEHE	Betamethasonvalerat	17078720	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1708701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271603	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1712E-01181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-335654	1
Finteler Apotheke	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335657	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17c29-b04-335654	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335676	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-3415765	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-342639	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345555	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18071403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2014Q1181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	292652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2186	1
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0004	1
Noweda	Betamethasonvalerat	BV01090117	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV019/0514	1
Caelo	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV036/1215	1
Fragron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT250/0616	1
Galderma/ Noweda	Betamethasonvalerat	C0023/115040	1
Caelo	Betamethasonvalerat	C0073/1	3
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/115040	3
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	c073/115040	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat		1
Caelo	Betamethasonvalerat	NT0597M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NT0597M	2
Fagron	Betamethasonvalerat	NT059M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	612211181	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296705	2
Caelo	Betamethasonvalerat	10296701	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-01	3
Euro/Gehe	Betamethasonvalerat	1108045-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-03	14
Kehr	Betamethasonvalerat	1108045-03	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1113	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11131902	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131905	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131906	2
Caelo	Betamethasonvalerat	11131909	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	11131914	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	11131914	2
Caelo	Betamethasonvalerat	11131917	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	11131917	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1131914	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11K18-N09	4
Noweda	Betamethasonvalerat	11K18-N09	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12003403	2
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	12003403	1
Caesar/Lorenz	Betamethasonvalerat	12003403	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003404	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12003404	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003405	8
Anzag 24.10.12	Betamethasonvalerat	12003405	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	12003405	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003406	8
Caelo	Betamethasonvalerat	12003407	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12003409	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12003409	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	12003409	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003409	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003410	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003411	4
vdl	Betamethasonvalerat	12003411	1
Kehr	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801401	1
Caelo	Betamethasonvalerat	120801401	1
GEHE	Betamethasonvalerat	1208014-02	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-02	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-02	13
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801402	2
Fagron	Betamethasonvalerat	120801402	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801404	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120812-02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229802	5
Caelo	Betamethasonvalerat	12229804	5
Gehe	Betamethasonvalerat	12229804	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229805	10
Caelo	Betamethasonvalerat	12229806	7
Phönix	Betamethasonvalerat	12229807	1
Ph.Eur.7,0	Betamethasonvalerat	12229808	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	12229808	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229809	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12229809	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12229809	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229810	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229811	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12229812	13
GEHE	Betamethasonvalerat	12229813	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229813	2
Noweda	Betamethasonvalerat	12229832	1
Großhandel	Betamethasonvalerat	12B028-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12B28-N01	10
Noweda	Betamethasonvalerat	12B28-N01	2
phönix, 12.12.12	Betamethasonvalerat	12B28-N01	4
Fagron	Betamethasonvalerat	12G09-N07	28
FARGON	Betamethasonvalerat	12g09-n07	2
Sanacorp	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12G09-N07	4
AHC 01.07.13 EK 48,05	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	12L11-N01	3
Bombastus	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Ginkgo-Apotheke	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Phönix	Betamethasonvalerat	13091201	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091204	6
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091206	2
Alliance Health 06.02.2...	Betamethasonvalerat	13091207	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091211	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13d03-n07	3
Phönix	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Großhandel	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13D03-N07	4
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32	1
Phonix	Betamethasonvalerat	13K29-B32	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-29617	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18121206	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2B28-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20101012-1	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2507211181	1
Caelo	Betamethasonvalerat	2x12229813	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	30051201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	309520	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3110031	1
Fagron	Betamethasonvalerat	B07-317416	1
Caelo	Betamethasonvalerat	B03041205	1
Fiebig 27.06.13 EK47,81	Betamethasonvalerat	B9/131	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS0706M	2
Fagron	Betamethasonvalerat	NS2072M	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-02	4
Anzag	Betamethasonvalerat	11K18N09	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	120801402	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1208014-04	2
Gehe	Betamethasonvalerat	1311039-01	2
Eigenherstellung	Betamethasonvalerat	9070313	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1203403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801403	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
A.H.D.	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	90616-2	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1008012-01	2
Caelo	Betamethasonvalerat	210112	1
PHOENIX am 05.07.2012	Betamethasonvalerat	1008012-03	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1008012-02	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Betamethasonvalerat	10296715	1
Kehr	Betamethasonvalerat	1108045-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1108045-01	1
Anzag am 24.04.2012	Betamethasonvalerat	1108045-01	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	1108045-02	1
Anzag 07.08.2012	Betamethasonvalerat	1108045-03	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804503	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11A04-N02	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11B21-N02	1
anzag am 29.06.2012	Betamethasonvalerat	11E18-N03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11k18-n09	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-02	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-03	1
noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Fiebig ek: 45,65EUR	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12B28-N01	2
FARGON	Betamethasonvalerat	12b28-n01	1
agron/Krieger	Betamethasonvalerat	12B2B-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12g09-n07	1
Großhandel	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
AHD,09.04.2013	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Anzag	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
FARGON	Betamethasonvalerat	12111-n01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Europ Ots Pharma	Betamethasonvalerat	12111-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091201	2
Noweda	Betamethasonvalerat	13091203	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Betamethasonvalerat	13091210	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	13091210	1
Gehe	Betamethasonvalerat	13091211	1
Phönix	Betamethasonvalerat	13091212	2
Alliance healthcare	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19N01	1
Symbiotica	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3110025	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	3313U-01181	1
Phönix	Betamethasonvalerat	BV-BLT186/0512	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NP1351M	2
Fagron	Betamethasonvalerat	NR1545M	1

- 80 295 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 482 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	373	0	73 213
Typ B	0	509	0	169 309
Typ C	0	1577	25	80 295

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3914 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,8212 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,4395 % (> 98,2522 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20887	22249	7,59	30,11
20920	22861	5,93	34,94
21215	22249	4,27	33,27
21566	22249	7,25	32,39
21588	21588	0,00	25,33
21645	22249	5,94	28,86
21674	21674	0,00	32,66
22249	22249	0,00	31,11
22861	22861	0,00	35,06

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bifonazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20810-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bifonazol; Bifonazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Bifonazol* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253	40	20151203*
Caelo	Bifonazol	15152701	22906	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	22907	40	20150703
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	22941	40	20160419

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.
- 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
Fagron	Bifonazol	11A13-N13	20274	30
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	21631 [†]	20
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253 [†]	20
Caelo	Bifonazol	15152702	22955	40
Caelo	Bifonazol	151527	23364	40
Euro OTC	Bifonazol	1703041	23395	40
Euro OTC	Bifonazol	1806008	24161	40
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253SI	60

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

- 169 528 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 40 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bifonazol	11071202	1
Fagron	Bifonazol	11F20-N06	1
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	2
Euro OTC	Bifonazol	1206027-02	1
Fagron	Bifonazol	12E29-N03	4
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	2
Fagron	Bifonazol	13a11-n06	1
Euro OTC	Bifonazol	13G10N02	1
Fagron	Bifonazol	13G10-N02	1
Fagron	Bifonazol	14C28-B03-292388	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-300541	5
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-306783	4
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-308349	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-312067	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-316618	1
Euro OTC	Bifonazol	1510001-02	3
Caelo	Bifonazol	15152701	2
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-321576	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324380	1
Gehe	Bifonazol	15152703	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-32480	1
Euro OTC	Bifonazol	1703041-01	1
Caelo	Bifonazol	18009702	2
Fargon	Bifonazol	14k10-b01-300541	1

- 81 857 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Bifonazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bifonazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	290	0	169 528
Typ C	0	40	0	81 857

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20810	20810	0,00	36,37
20820	22253	7,62	34,22
21631	22253	2,67	40,71
22253	22253	0,00	38,58
22906	22253	5,18	37,25
22907	22253	6,29	36,74
22941	22253	5,44	36,48

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Biotin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20414-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Biotin; Biotinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Biotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Biotin	13K29-N02	21221	40	20131204
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632	40	20140404
Euro OTC	Biotin	1508030	21904	40	20150925*
Euro OTC	Biotin	1610003	22855	40	20161110*
Caelo	Biotin	16164313	22902	40	20160216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.
- 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
Fagron	Biotin	10I17-N08	20414	40
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632 [†]	20
Euro OTC	Biotin	1508030	21904 [†]	20
Euro OTC	Biotin	1603017	22507	40
Caelo	Biotin	16164313	22901	40
Caelo	Biotin	163432	23029	40
Caelo	Biotin	163432	23063	40
Euro OTC	Biotin	1708007	23728	40
Caelo	Biotin	173152	23829	40
Euro OTC	Biotin	1802022	23955	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.

- 169 458 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 36 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Biotin	2041517	1
Euro OTC	Biotin	3021501	1
EuRho	Biotin	111039-01	1
Euro OTC	Biotin	1111039-02	2
Fagron	Biotin	12111302	1
Euro OTC	Biotin	1111039-03	1
Caelo	Biotin	12A23-N03	1
Fagron	Biotin	12A23-N03	1
Fagron	Biotin	12C14-N01	2
Euro OTC	Biotin	1301026-01	3
Fagron	Biotin	13K29-N02	3
Euro OTC	Biotin	1402028-01	3
Caelo	Biotin	1402028-01	2
Euro OTC	Biotin	1411047-01	2
Fagron	Biotin	14d04-b07-292963	1
Euro OTC	Biotin	161000301	1
Euro OTC	Biotin	1802022-01	1
Euro OTC	Biotin	1610003-02	1
Euro OTC	Biotin	1610003-01	1
Euro OTC	Biotin	28071506	1
Euro OTC	Biotin	1708007-01	1
Euro OTC	Biotin	1111039-01	1
Fagron	Biotin	1017-N08	1
Fagron	Biotin	13081203	1
Fagron	Biotin	13111202	1
Fagron	Biotin	20110634	1

- 81 861 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 809 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	360	0	169 458
Typ C	0	36	0	81 861

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 83,3333 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21221	21904	7,24	74,21
21632	21904	3,09	69,01
21904	21904	0,00	69,52
22855	22855	0,00	70,01
22902	21904	4,45	68,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bismutgallat, basisches
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21252-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bismutgallat, basisches; Bismuthi subgallas; Bismutum subgallicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Bismutgallat, basisches* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bismutgallat, ba...	13179105	21252	40	1412254
Fagron	Bismutgallat, ba...	15B02-B04-309481	22597	40	20150226
Caelo	Bismutgallat, ba...	17004102	23372	40	20170214
Fagron	Bismutgallat, ba...	16K17-B04-335597	23570	40	20170623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.
- 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
zu erfassen	Bismutgallat, basisches	zu erfassen	20466	40
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	21553	60
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	22598	40
Caelo	Bismutgallat, basisches	170041	23359	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 275 Spektren von 146 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 114 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bismutgallat, basisches	9K26-N10	2
siehe WE-Prüfprotokoll	Bismutgallat, basisches	4/09	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172402	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172409	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172412	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	12B02-B04-304408	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	4
sanacorp	Bismutgallat, basisches	13/1818B13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13294098	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B-13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294098	1
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179111	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179101	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13179111	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318-b13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318b13292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches		1
ahd/lamotte	Bismutgallat, basisches	13718b13292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B13294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	6
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-b13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294098	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13K08-N03	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	14224103	3
Infectopharm	Bismutgallat, basisches	14224103	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07-303639	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13B07303639	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15/26-B02-320473	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080602	3
Alliance H.	Bismutgallat, basisches	15080602	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080603	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080606	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200904	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200905	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200907	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200911	1
Allianz Healthcare	Bismutgallat, basisches	15200911	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200913	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520910	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520913	1
Phoenix	Bismutgallat, basisches	1520913	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02B04304413	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-209481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304408	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02b04304408	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304413	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02-B04-309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	4
Fargon/ Noweda	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-311878	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02-b4-304413	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15C27-B02-311879	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07-311880	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26B02-321313	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B022	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	5
Fargon GmbH & Co.KG	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
phönix	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038308	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325472	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Bismutgallat, basisches	16038308	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038310	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038312	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335593	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Frago/Noweda	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340552	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004102	4
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17004102	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004106	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	17E16-B02	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004109	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	180307BB/2016006984	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012006724	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000361	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2014006082	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015007568	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	23121410	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	81297468	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	2414E-01185	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	5121	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205701	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205703	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	10D23-N05	1
Phoenix, Jembke	Bismutgallat, basisches	10135101	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	10H31-N01	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1127203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bismutgallat, basisches	11F15-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12-13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	11127203	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12166901	2
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1217240	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Alliance	Bismutgallat, basisches	12172402	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-n03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-no3	1
Anzag	Bismutgallat, basisches	12e16-n03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Klenk	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12K26-N01	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	6
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Apomix/Noweda	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Alliance Healthcare	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Fargron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13E21-N03	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2010002685	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012000059	3
Anzag	Bismutgallat, basisches	2012000059	2
PHOENIX am 17.01.2014	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015005560	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	411092-3-P	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	5208I-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	8129768	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	B-150513-1	1
Fargon	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07	1
Martinus Apotheke	Bismutgallat, basisches	keine	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12I13-N11	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13i18-b13-294108	1

- 81 622 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 715 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	153	7	73 426
Typ B	0	103	77	169 638
Typ C	0	242	33	81 622

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	95,6250 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	57,2222 % (> 55,5556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	88,0000 % (> 86,9091 %)

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	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21252	21252	0,00	139,53
22597	21252	10,03	140,20
23372	21252	3,12	142,11
23570	21252	3,04	138,24

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Borsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20182-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Borsäure; Acidum boricum; Orthoborsäure

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Borsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Borsäure	13I04-N06	21228	40	20130920
Caelo	Borsäure	14133119	21804	40	20140509
Caelo	Borsäure	15425112	22964	40	20160104
Caelo	Borsäure	170613	23286	40	20170316*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.
- 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
Fagron	Borsäure	09L21-N08	20182	50
Caelo	Borsäure	14133119	21804 [†]	20
Caelo	Borsäure	15242903	22965	40
Fagron	Borsäure	15L09-B07-322988	23746	40

- 169 668 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

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

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

Typ C Spektren 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.

- 39 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Borsäure	12G04-N10	1
Caelo	Borsäure	2808A-01019	1
Caelo	Borsäure	9324021	1
Caelo	Borsäure	14133113	2
Fagron	Borsäure	13I04-N06	3
Caelo	Borsäure	14133119	1
Caelo	Borsäure	15095103	2
Caelo	Borsäure	80303AB	1
Caelo	Borsäure	812Q-01018	1
Sanacorp	Borsäure	1/AKD3	1
Caelo	Borsäure	10227913	1
Caelo	Borsäure	11D13-N08	1
Caelo	Borsäure	12260537	1
Caelo	Borsäure	14095202	1
Fagron	Borsäure	14133101	1
Fagron	Borsäure	14B07-B02-295752	1
Caelo	Borsäure	15425101	4
Caelo	Borsäure	15425108	2
Caelo	Borsäure	15425118	1
Caelo	Borsäure	5425114	1
Caelo	Borsäure	9324036	1
Caelo	Borsäure	9324043	1
Fagron	Borsäure	11d13-n08	1
Fagron	Borsäure	11I26-n05	1
Caelo	Borsäure	12238901	1
Caelo	Borsäure	12260502	1
Caelo	Borsäure	12260507	1
Nachprüfung	Borsäure		1
Caelo	Borsäure	1234	1
Caelo	Borsäure	12260519	1
Fagron	Borsäure	12f01-n08	1

- 81 858 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 804 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	150	0	169 668
Typ C	0	39	0	81 858

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 84,6154 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21228	23286	12,10	51,72
21804	23286	15,24	51,65
22964	23286	7,04	51,48
23286	23286	0,00	51,33

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Budesonid, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20569-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Budesonid, mikronisiert; Budesonidum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Budesonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro...	161431	22627	40	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro...	15344004	22649	40	20151116
Fagron	Budesonid, mikro...	16J04-B01-326581	22888	40	20161026
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1311022-01	21620SI	25	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro...	1604018	22537SI	23	20160509*
Caelo	Budesonid, mikro...	161431	22627SI	25	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro...	15344004	22649SI	30	20151116
Fagron	Budesonid, mikro...	16J04-B01-326581	22888SI	30	20161026

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 363 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 223 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 356 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.
- 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	Budesonid, mikronisiert	11351706	20569	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	20800	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	21620 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	22841	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	21620SI [†]	12
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	22841SI	24
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279SI	20
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778SI	20
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026SI	20

- 169462 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 151 Spektren von 56 *Apo-Ident*-Kunden aus 73 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 72 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295105	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295106	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295108	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295109	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295110	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295111	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1305004-01	2
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13A07-N09	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13H22-N03	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	140711707	1
sanacorp	Budesonid, mikronisiert	14071701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071702	6
Phoenix	Budesonid, mikronisiert	14071702	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071706	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071707	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071713	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071714	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071716	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1471707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071717	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09291366	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09-291366	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-297925	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-297926	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301971	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301972	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301973	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173802	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173803	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173806	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173807	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173811	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173810	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173812	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344003	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344005	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344008	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344010	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B01-308321	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344012	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27B10	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344013	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308322	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-315704	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-315704	1
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1604018-01	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143101	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143102	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143108	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326583	2
Fargon/Kehr	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326583	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078801	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078803	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078808	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331248	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331448	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074901	1
Bombastus	Budesonid, mikronisiert	21100M1A0021321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	2184	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	21100M1B0011621	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	ChB14071717	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175014	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175015	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351707	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295103	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351713	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12G23-N01	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12J29-N05	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	21100M1	1
VDI 23.10.14 19,50 euro	Budesonid, mikronisiert	14071707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351703	1
Sanacorp,	Budesonid, mikronisiert	16143103	1

- 81 746 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 760 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	363	0	73 223
Typ B	0	356	0	169 462
Typ C	0	151	0	81 746

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3471 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,3146 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 96,0265 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20808	20808	0,00	36,59
21620	20808	6,32	34,60
22537	22537	0,00	29,11
22627	22627	0,00	35,61
22649	20808	6,75	34,18
22888	22627	5,98	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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Butylhydroxytoluol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21307-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; BHT; Butylhydroxytoluenum; Butylhydroxytoluolum

Besondere Hinweise

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.
- 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	Butylhydroxytoluol	11131002	20282	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	21911	60
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22281	60
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22350 [†]	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	163163	23356	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	180291	24019	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 201 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	2170717	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	7031403	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	716M-02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280206	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382309	7
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	8
Gehe	Butylhydroxytoluol	13354604	1
Bombastus	Butylhydroxytoluol	13354604	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354609	4
Phoenix	Butylhydroxytoluol	13354609	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354611	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	1400501	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	143004502	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300501	9
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300502	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300505	5
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	14300505	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300506	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15094501	7
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172101	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	19
sanacorp	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	15172103	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172105	9
Fagron	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426801	3
Celo	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caesar & Loretz	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426807	11
Gehe	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316301	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304	4
SanacorpWE:04.01.18 E...	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316307	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	231115BHT	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	122080206	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	3111201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280201	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131006	2
Fagron	Butylhydroxytoluol	11308701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Butylhydroxytoluol	12158201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158201	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158204	5
Anzag 24.10.12	Butylhydroxytoluol	12207004	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12207005	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	1220705	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280203	8
Großhandel	Butylhydroxytoluol	12280206	1
Anzag 122.04.13 ek: 3,76EUR	Butylhydroxytoluol	12280206	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382302	7
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382304	7
Noweda	Butylhydroxytoluol	12382304	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382307	3
Phoenix	Butylhydroxytoluol	12382305	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382312	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	20161112-1	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2113U02851	1

- 81 696 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 788 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	260	0	169 558
Typ C	0	193	8	81 696

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,0199 % (> 94,5274 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21307	21355	4,29	73,91
21355	21355	0,00	72,78
22350	21355	1,14	70,24

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Butylscopolaminiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20766-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylscopolaminiumbromid; Butylscopolaminium bromatum; Hyoscini butylbromidum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Butylscopolaminiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Butylscopolamini...	12K01-N07	20766	40	1406057
Fagron	Butylscopolamini...	12K01-N07	20897	40	20121102
Fagron	Butylscopolamini...	13K22-N03	21049	40	20131126
Fagron	Butylscopolamini...	15I09-B04-312245	21954	40	20150921
Fagron	Butylscopolamini...	15I09-B04-316806	22344	40	20150921

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Butylscopolaminiumbromid*.
- 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
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04-312245	21954 [†]	20
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04-316806	22344 [†]	20
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	22903	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	22937	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	entfällt	12

- 169 686 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Butylscopolaminiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	132	0	169 686
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,4545 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20766	20766	0,00	82,14
20897	20766	16,39	87,01
21049	20766	4,63	82,03
21954	20766	4,02	81,16
22344	20766	5,94	80,78

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumascorbat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20393-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumascorbat; Calcii ascorbas; Calcii ascorbinicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Calciumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumascorbat	13105624	21313	40	20130620
Euro OTC	Calciumascorbat	1612003	22916	40	20170110*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	23609	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004	23611	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	23884	40	20180115*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- 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	Calciumascorbat	10365208	20393	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1607033-01	22812	40
Caelo	Calciumascorbat	163111	23060	40
Caelo	Calciumascorbat	16311101	23518	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1807032	24194	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumascorbat	14340907	1
Caelo	Calciumascorbat	15324708	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004-01	1
Euro OTC	Calciumascorbat	L1502018-01	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	1
Burton Feingold	Calciumascorbat	L008415	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	1
Arktis	Calciumascorbat	7339/4617	1
Arktis	Calciumascorbat	733P/1518	1
Caelo	Calciumascorbat	L1502018-02	1
Euro OTC	Calciumascorbat	L1508017-01	1
Euro OTC	Calciumascorbat	L15218-2	1
Farmalabor / Farmalabor	Calciumascorbat	P1104931-000A	1
Caelo	Calciumascorbat	11159915	1
Caelo	Calciumascorbat	13105608	1
Caelo	Calciumascorbat	12097406	1

- 81 881 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 817 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	16	0	81 881

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21313	23609	1,55	41,73
22916	22916	0,00	42,19
23609	23609	0,00	42,40
23611	23611	0,00	42,46
23884	23884	0,00	34,85

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumcitrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20013-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumcitrat-Tetrahydrat; Calcii citras tetrahydricus; Calcii citricum; Calciumcitrat-4-hydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1305018-01	21249	40	20130528
Caelo	Calciumcitrat-Te...	13391203	21486	40	20131205
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1509039	21931	40	20151013*
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1509039-01	22255	40	20151013
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1701001	22995	40	20170124*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.
- 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	Calciumcitrat-Tetrahydrat	90034189	20013	60
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	21320	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039	21931 [†]	20
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	22255 [†]	20
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001	22681	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025	23606	40
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	171768	23651	30
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031	24077	40
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	181608	24230	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.

- 169 488 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 201 Spektren von 83 *Apo-Ident*-Kunden aus 96 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 90 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat		3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375703	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177702	2
GEHE	Calciumcitrat-Tetrahydrat	21022141/3	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	50/6	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391205	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168806	5
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310418	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	130501801	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11061402	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	1
Alliance Health 23.10.2...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14020031	1
Bombastus	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	140801701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	1
Gehe Kassel	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133303	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-01	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133310	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
EuRho	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-2	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502021-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	2
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177703	7
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177704	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375702	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375713	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375707	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375712	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16021502	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056501	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056504	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056510	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056505	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1710007-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176805	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2114M1209	1
Dr.Lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3042527	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3006222	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3512U-01209	1
lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3045397	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	413031/2	1
Sanacorp WE: 12.08.17 ...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	711105	1
ACM	Calciumcitrat-Tetrahydrat	KNC0740J15	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1040896	1
Klenk	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-02	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349304	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1009030-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1058904	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1111036-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1111036-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	4
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	5
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
EuRho/Jenne	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	121100701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310407	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310413	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13031204	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	1
Noweda/Hedinger	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	2
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13d16-n06	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92192429	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92457399	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	111103601	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168803	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349301	1
Post-Apotheke	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349318	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349315	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349320	1
Phönix 07.03.13	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Elementar	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11602007228939	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168813	1
Gehe 12.04.2013	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11K04-N09	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310402	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310403	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310406	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310411	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310417	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	133912042x	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13D16-N06	1
Jungbunzlauer	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2012290954	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19061315	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	71356168	1

- 81 696 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 740 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumcitrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	186	14	73 386
Typ B	0	321	9	169 488
Typ C	0	180	21	81 696

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	93,0000 % (> 91,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,2727 % (> 96,3636 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	89,5522 % (> 88,0597 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21249	21931	3,64	56,23
21486	22995	5,67	46,13
21931	21931	0,00	56,11
22255	21931	3,05	55,26
22995	22995	0,00	52,32

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumgluconat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20871-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumgluconat; Calcii gluconas; Calcii gluconicum

Besondere Hinweise

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumgluconat*.
- 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
Euro OTC	Calciumgluconat	1005044-01	20270	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	21821 [†]	20
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034	22699	40
Caelo	Calciumgluconat	154356	23360	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007	23873	40
Caelo	Calciumgluconat	181010	24017	40

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 114 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006-01	13
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	3
Fagron	Calciumgluconat	12/13-N04	1
EuRho	Calciumgluconat	12090006-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	8
Euro/Gehe	Calciumgluconat	1304012-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-02	7
Euro OTC	Calciumgluconat	130401202	1
sanacorp	Calciumgluconat	1407041-01	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	140704101	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-02	11
Euro OTC	Calciumgluconat	140704102	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-02	1
Caelo	Calciumgluconat	140704102	1
Caelo	Calciumgluconat	14230706	1
Berkel AHK	Calciumgluconat	14085407	2
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-292997	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-294136	1
Caelo	Calciumgluconat	15126301	2
Caelo	Calciumgluconat	15324806	1
Caelo	Calciumgluconat	15324807	1
Caelo	Calciumgluconat	15324810	1
Caelo	Calciumgluconat	15435601	2
Caelo	Calciumgluconat	15435607	1
Caelo	Calciumgluconat	15435619	1
Caelo	Calciumgluconat	15435611	1
Caelo	Calciumgluconat	15435613	1
Caelo	Calciumgluconat	15435620	2
Caelo	Calciumgluconat	15435622	2
Fagron	Calciumgluconat	15D13-B98-307445	1
Caelo	Calciumgluconat	1543601	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1602001644	1
Phönix	Calciumgluconat	1606034-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-01	8
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-02	2
Caelo	Calciumgluconat	18101004	1
Euro OTC	Calciumgluconat	Ch1407041-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumgluconat	550/03141214	1
Euro OTC	Calciumgluconat	513-Q1211	1
Fagron	Calciumgluconat	10G22-N12	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-01	3
Fagron	Calciumgluconat	1105027-02	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumgluconat	11121607	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006	1
Euro OTC	Calciumgluconat	115027-01	1
gehe	Calciumgluconat	1209006-01	1
Eurho/Sns	Calciumgluconat	1209006-01	1
Caelo	Calciumgluconat	12335810	1
Caelo	Calciumgluconat	12335813	1
Caelo	Calciumgluconat	1235813	1
Fagron	Calciumgluconat	12D17-N01	1
Caelo	Calciumgluconat	14085405	1
Finze	Calciumgluconat	917857359	1
Euro OTC	Calciumgluconat	Ch1304012	1
Euro OTC	Calciumgluconat	20270912-1	1

- 81 783 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 782 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	210	10	169 598
Typ C	0	105	9	81 783

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,4545 % (> 94,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,1053 % (> 89,4737 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20871	20871	0,00	37,16
21283	21283	0,00	28,03
21312	20871	5,82	37,70
21821	21283	2,88	27,96

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumglycerophosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20352-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumglycerophosphat; Calcii glycerinophosphoricum; Calcii glycerophosphas

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Calciumglycerophosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumglyceroph. ...	12012417	20771	40	20120131
Fagron	Calciumglyceroph. ...	13I17-N04	21234	40	20131016
Caelo	Calciumglyceroph. ...	13007912	21311	40	20130124
Caelo	Calciumglyceroph. ...	14341007	21969	40	AR-16-FG-005932-01
Fagron	Calciumglyceroph. ...	15B03-B03-305050	21978	40	1706313

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.
- 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	Calciumglycerophosphat	11160607	20352	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012403	20507	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	20605	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012405	20606	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	20679	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20762	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	20763	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	21969 [†]	20
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	21978 [†]	20
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	23361	40

- 169 458 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 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.

- 84 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007914	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13/17-N04	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007908	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007919	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1314000019	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007922	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1317-N04	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	1341001	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18N02	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	1431001	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	6
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341009	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341010	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341012	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341013	2
Sanacorp	Calciumglycerophosphat	14341015	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341015	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14347101	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10B02	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-291642	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	4
Caelo	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296842	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03B03	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03B03305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231001	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231004	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231005	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231006	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231007	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231010	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359101	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	301500	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	3115A-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	11G19-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumglycerophosphat	5212M-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12/18-N06	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012406	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	12I18-N06	3
Fagron	Calciumglycerophosphat	1216000005	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007902	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13A18-No2	1
Gatt-Koller/Kwizda	Calciumglycerophosphat	4007/09123812	1

- 81 813 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 787 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	356	4	169 458
Typ C	0	59	25	81 813

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,8889 % (> 98,0556 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	70,2381 % (> 66,6667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20771	21969	15,90	33,95
21234	21969	3,44	31,47
21311	21969	4,04	30,89
21969	21969	0,00	31,86
21978	21978	0,00	34,30

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumlactat-Pentahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20745-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumlactat-Pentahydrat; Calcii lactas pentahydricus; Calcii lacticum pentahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Calciumlactat-Pentahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.
- 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
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	zu erfassen	20516	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101401	21909 [†]	20
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101405	22263 [†]	20
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	161313	22445 [†]	20
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-323830	23566	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	171377	23642	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	180734	24035	40

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 53 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369606	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080805	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18B04	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18-B04-295541	3
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Fargon/Sanacorp	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01B05300502	1
Phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101409	1
phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101412	3
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15227803	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15227804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131307	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333106	3
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333111	4
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17137707	1
Shop	Calciumlactat-Pentahydrat	1111001829	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17355503	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369610	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369614	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369618	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12/12-N06	1
Krämer&Martin	Calciumlactat-Pentahydrat	11612009053019	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	3
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	11126-N15	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12E10-N03	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N01	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080802	2
Stockmeier Food	Calciumlactat-Pentahydrat	2012331885	1

- 81 844 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 804 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	220	0	169 598
Typ C	0	52	1	81 844

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,1132 % (> 92,4528 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20745	21232	6,74	48,53
21232	21232	0,00	45,16
21909	21232	3,38	47,48
22263	21232	7,57	44,77
22445	22445	0,00	48,96

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumorotat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20418-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumorotat-Dihydrat; Calcii orotas; Calcii oroticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Calciumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumorotat-Di...	12L04-N07	20824	40	20121207
Fagron	Calciumorotat-Di...	13J23-N05	21227	40	20131111
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1401006-01	21245	40	1412540
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1603003	22520	40	20160329*
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1603003	24164	40	20180615*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*.
- 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
Pharmorgana	Calciumorotat-Dihydrat	1000139407	20418	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	20535	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	20814	40
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1411003	22519	40
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	16F13-B04-324144	23574	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 81 889 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 827 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	146	54	169 618
Typ C	0	8	0	81 889

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	73,0000 % (> 71,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20824	21245	5,13	63,83
21227	21245	2,46	63,68
21245	21245	0,00	64,09
22520	22520	0,00	63,56
24164	24164	0,00	62,84

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumpantothenat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20395-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumpantothenat; Calcii panthothenas; Calcii panthothenicum; Calcium-D-Panthothenat; Vitamin B5

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	21233	40	20130916
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	21243	40	20130617

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765	40	20140722
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	21901	40	20151005*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042	22551	40	20160429*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023	22691	40	20160809*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018	23153	40	20170330*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003	23890	40	20171123*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumpantothenat*.
- 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
Fagron	Calciumpantothenat	11J20-N01	20395	40
Fagron	Calciumpantothenat	10I22-N05	20444	40
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765†	20
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	21901†	20
Caelo	Calciumpantothenat	162516	23363	40
Caelo	Calciumpantothenat	15344217	23717	40
Caelo	Calciumpantothenat	173352	24045	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1803014	24081	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.

- 169538 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 72 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	14208004	1
Caelo	Calciumpantothenat	15143914	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340832	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340846	1
Fagron	Calciumpantothenat	13H28N11	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10-297373	1
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10-301624	1
Euroo/Anzag	Calciumpantothenat	1509024-01	2
Caelo	Calciumpantothenat	11105731	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111110405	1
Fagron	Calciumpantothenat	11L20-N11	1
Fagron	Calciumpantothenat	13B22-N01	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340808	3
Fagron	Calciumpantothenat	12G05-N12	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340809	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	5121405	1
Caelo	Calciumpantothenat	8041407	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	10021505	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02	2
Caelo	Calciumpantothenat	12340859	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	130503401	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	4
Euro OTC	Calciumpantothenat	1312027-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-02	4
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-02	1
Noweda	Calciumpantothenat	14208012	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024-01	4
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10	1
Caelo	Calciumpantothenat	1509024-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	1607023-01	2
Gehe	Calciumpantothenat	1004024-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1111025-01	3
Caelo	Calciumpantothenat	1013Q-03022	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003-01	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-01	1
Daiichi	Calciumpantothenat	1209022-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02pzn	2
Caelo	Calciumpantothenat	12236622	1
Caelo	Calciumpantothenat	27111303	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	120902202	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340819	2
Fagron	Calciumpantothenat	12F19-N07	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	17021401	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumpantothenat	3783/09112912	1

- 81 825 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 791 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	73 266
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	71	1	81 825

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,6111 % (> 94,4444 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21233	23153	5,83	17,73
21243	23153	9,87	16,30
21765	23153	9,94	17,13
21901	21901	0,00	22,58
22551	22551	0,00	15,47
22691	22691	0,00	14,46
23153	23153	0,00	18,10
23890	23890	0,00	18,39

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Campher**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20028-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Campher; Camphora; Kampfer

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Campher* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Campher	1406029-01	21599	40	20140708
Fagron	Campher	14E19-B07-300365	22256	40	20140527
Caelo	Campher	15316801	22279	40	20151029
Caelo	Campher	162354	23065	40	20160809*
Caelo	Campher	170043	23310	40	20170220*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 370 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Campher	82383109	20028	30
Euro OTC	Campher	2906016-02	20189	40
Caelo	Campher	11074503	20287	40
Euro OTC	Campher	1106007-02	20328	40
Euro OTC	Campher	1406029-01	21599 [†]	20
Fagron	Campher	14E19-B07-300365	22256 [†]	20
Caelo	Campher	15316801	22279 [†]	20
Caelo	Campher	16209309	23408	40
Fagron	Campher	16E23-B08-336937	23589	40
Caelo	Campher	172883	23804	40
Caelo	Campher	180198	24013	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.

- 169448 Spektren aus insgesamt 3652 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 413 Spektren von 205 *Apo-Ident*-Kunden aus 181 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campher*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 177 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Campher	113Q-01221	1
Caelo	Campher	3091203	1
Caelo	Campher	312M-01219	1
Caelo	Campher	315E-01221	1
Caelo	Campher	4031503	1
Caelo	Campher	4101303	1
Klenk	Campher	444A160817	3
Klenk	Campher	444A100826	1
Sanacorp	Campher	444A130115	1
Klenk	Campher	444A140526	2
xxx	Campher	709E-01221	1
phönix	Campher	444a160817	1
Caelo	Campher	713A-01221	1
Fagron	Campher	8082014A	1
Caesar/Noweda	Campher	1032	1
Caelo	Campher	1087	1
Euro OTC	Campher	1101029-02/Ch241011	1
Post-Apotheke 22.01.2013	Campher	11032012	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Campher	11032035	1
Caelo	Campher	11032035	3
Sanacorp	Campher	11032035	1
sanacorp	Campher	11074501	1
Caelo	Campher	11286905	5
Caelo	Campher	11286909	2
Fagron	Campher	11H30-N15	2
Caelo	Campher	11286910	1
Fagron	Campher	11K23-N04	1
Euro OTC	Campher	1202021	1
Noweda	Campher	1202021-01	1
Euro OTC	Campher	1202021-01	4
Anzag ek:8.85EUR 23.08.12	Campher	1202021-01	1
Phönix	Campher	1202021-02	1
Caelo	Campher	12054105	1
Euro OTC	Campher	1202021-02	1
Anzag 17.06.2013	Campher	1202021-02	1
Caelo	Campher	12054107	5
Caelo	Campher	12054113	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	12054114	3
Caelo	Campher	12054124	3
Caelo	Campher	12054141	6
Caelo	Campher	12054142	6
Caelo	Campher	12054143	1
Caelo	Campher	12054149	7
Sanacorp	Campher	12054149	1
Caeöo	Campher	12054149	1
Caelo	Campher	12054151	2
Caelo	Campher	120564113	1
Caelo	Campher	12061411	1
Euro OTC	Campher	1210030-01	9
EuRho	Campher	1210030-01	2
Euro OTC	Campher	121003001	1
Gehe	Campher	1210030-01	1
Euro OTC	Campher	1210030-02	5
Großhandel	Campher	1210030-02	1
Caelo	Campher	1210030-02	1
Caelo	Campher	12228205	1
Caelo	Campher	12228206	1
Caelo	Campher	12344905	6
Caelo	Campher	12243701	1
	Campher	12344909	1
Fagron	Campher	12B14-N09	1
Fagron	Campher	12D23-N03	2
Fagron	Campher	12G02-N09	3
Euro OTC	Campher	1303013-01	6
Bombastus	Campher	1303013-01	1
euroct/gehe	Campher	1303013-02	1
Euro OTC	Campher	1303013-02	10
Großhandel	Campher	1303013-02	2
EuRho	Campher	1303013-02	2
Euro OTC	Campher	130313-02	1
Euro OTC	Campher	1309019-02	1
Euro OTC	Campher	1309019-03	1
Caelo	Campher	13108106	2
Caelo	Campher	1309019-03	1
Caelo	Campher	13108110	1
Caelo	Campher	13108114	2
Cealo/ Noweda	Campher	13108116	1
Caelo	Campher	13108118	1
Caelo	Campher	13195301	3
Caelo	Campher	13195314	8
Caelo	Campher	13195316	6
Caelo	Campher	13195322	7
Caelo	Campher	13195320	2
Caelo	Campher	13195318	1
Caelo	Campher	13195326	3
Caelo	Campher	13195328	1
Caelo	Campher	13205501	2
Caelo	Campher	13205502	1
Caelo	Campher	13205508	1
Caelo	Campher	13205511	3
Caelo	Campher	13205512	2
Cae	Campher	13205512	1
Caelo	Campher	13205517	1
Caelo	Campher	13205522	4
Caelo	Campher	13205518	1
Fagron	Campher	13H23-B04-288376	1
Fagron	Campher	13H23-B40-291888	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Campher	13H23-B40-294116	1
Fagron	Campher	13h23-b40-294116	1
Fagron	Campher	13H23-B40-296252	1
Caelo	Campher	13K28-04-294937	1
Fagron	Campher	13K28-B04-289340	1
Fagron	Campher	13K28-B04	2
Phönix	Campher	13K28-B04	1
Fagron	Campher	13K28-B04-294937	1
Camphor & Allied Produc...	Campher	1406029-01	1
Euro OTC	Campher	1406029-01	1
Euro OTC	Campher	1406029-02	1
Caelo	Campher	140918C	1
Caelo	Campher	1410710	1
Euro OTC	Campher	1412023-01	2
Caelo	Campher	1412023-01	3
phönix	Campher	14202801	1
Caelo	Campher	14202801	1
Phönix Gotha	Campher	14202801	1
Caelo	Campher	14202807	2
Caelo	Campher	14224302	1
Caelo	Campher	14224303	4
Sanacorp	Campher	14224303	1
Caelo	Campher	14224304	1
Caelo	Campher	14310109	1
Caelo	Campher	14310703	1
Caelo	Campher	14310705	13
Caelo	Campher	14310709	4
Sanacorp	Campher	14310709	1
Caelo	Campher	14310713	7
Caelo	Campher	14310710	1
Caelo	Campher	14310715	1
Caelo	Campher	14310718	4
Caesar&Loretz	Campher	14310719	1
Sanacorp	Campher	14310720	2
Caelo	Campher	14310722	2
Caelo	Campher	1480	2
Fagron	Campher	14G23-B04	2
Fagron	Campher	14G23-B04-296868	1
Fagron	Campher	14G23-B04-299202	2
Fagron	Campher	14G23-B04-301878	1
Fagron	Campher	14G23-B04-301879	1
Fagron	Campher	15/18-B11-321658	1
Caelo	Campher	150622C	1
Caelo	Campher		2
Caelo	Campher	15062702	4
Calo/AHD	Campher	15086803	1
Caelo	Campher	15086801	1
Caelo	Campher	15086806	1
Fagron	Campher	15097801	1
Caelo	Campher	15097802	2
Caelo	Campher	15097803	2
Caelo	Campher	15120901	2
Caelo	Campher	15120902	1
Caelo	Campher	15316801	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Campher	15316801	1
Caelo	Campher	15316802	1
Caelo	Campher	15316806	2
Caelo	Campher	15316807	4
Caelo	Campher	15316811	4
Phoenix	Campher	15316811	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	15316812	1
Caelo	Campher	15316815	5
Caelo	Campher	15316819	2
Caelo	Campher	15316823	2
Caelo	Campher	15320604	3
Caelo	Campher	15397704	3
Caelo	Campher	15397705	1
Caelo	Campher	16209301	7
Camphor & Allied Produc...	Campher	16209302	1
Caelo	Campher	16209304	2
Caeolo/Phönix	Campher	16209305	1
Caelo	Campher	16209305	3
Gehe	Campher	16209305	1
Caelo	Campher	16209306	1
Caelo	Campher	16209309	2
Caelo	Campher	16235404	1
Phoenix	Campher	16235405	1
GEHE	Campher	16235408	1
Fagron	Campher	16E23-B08	1
Caelo	Campher	17004301	6
Caelo	Campher	17004302	3
Caelo	Campher	17004306	2
euro/ Sanacorp	Campher	17050602	1
Caelo	Campher	17050602	1
Caelo	Campher	17050605	4
Caelo	Campher	17050606	2
Gehe	Campher	17134702	1
Caelo	Campher	2344905	1
Caelo	Campher	17134703	1
EuRho	Campher	2111E-01219	1
Galke	Campher	23624	1
Caelo	Campher	25041401	1
Euro OTC	Campher	2803020-01	2
Caelo	Campher	2811Q-01221	1
Caelo	Campher	5315I-01221	1
Fagron	Campher	690442	1
AHD, 30.10.2013	Campher	747564	1
Euro OTC	Campher	821509	1
Fagron	Campher	825653	1
Klenk	Campher	444A150721	3
Caelo	Campher	914E-01221	1
Gehe	Campher	10L08-N06	1
Euro OTC	Campher	1101029-02	1
Euro OTC	Campher	1106007-02	1
Caelo	Campher	1202021-01	2
GEHE	Campher	12K17-N09	1
Fagron	Campher	1309019-02	1
Caelo	Campher	13195304	1
Caelo	Campher	13195311	2
Caelo	Campher	13195323	1
Fagron	Campher	13K28B04294933	1
Caelo	Campher	4444A150721	1
Caelo	Campher	444A100826	1
Caelo	Campher	444A140526	1
Caelo	Campher	11032023	1
Caelo	Campher	11032025	1
Caelo	Campher	11074509	1
Caelo	Campher	1210030-01	1
Caesar/Noweda	Campher	13195328	1

- 81 484 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 654 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Campher* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campher* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 386
Typ B	0	363	7	169 448
Typ C	0	378	35	81 484

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,1081 % (> 97,2973 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,5254 % (> 90,7990 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21599	23065	8,48	48,47
22256	23310	17,89	45,20
22279	23065	5,04	47,50
23065	23065	0,00	49,11
23310	23310	0,00	46,45

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cannabidiol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22416-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cannabidiol

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412	40	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23398	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	23464	40	2017B-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API1801	23929	40	20180209
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412SI	40	1316Q-07806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 791 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.
- 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
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412 [†]	20
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22413	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22414	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22415	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22416	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23399	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	23465	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412SI [†]	20
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22413SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22414SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22415SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22416SI	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23398SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23399SI	31
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	23464SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	23465SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API1801	23929SI	40

- 169 027 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
THC-Pharm	Cannabidiol		12
Caelo	Cannabidiol	110216-02	3
THC-Pharm	Cannabidiol	CBDAP/17-003	3
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API16-004	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-001	2
Fagron	Cannabidiol	CBD-API17-002	1
THC Pharm GmbH / THC Ph...	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
THC-Pharm	Cannabidiol	cbd-adi17-002	1
THC Pharm	Cannabidiol	H150218-1	1

- 81 870 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 821 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

[†]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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	791	0	169 027
Typ C	0	26	1	81 870

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 99,2415 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,2963 % (> 85,1852 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22412	22412	0,00	80,89
23398	22412	9,75	76,90
23464	23464	0,00	76,33
23929	22412	16,70	77,52

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Capsaicin, natürlich
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20854-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Capsaicin, natürlich; Capsaicin; Capsaicinoida; Capsaicinoide

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Capsaicin, natürlich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Capsaicin, natür...	13D12-N01	20854	40	1411392
Fagron	Capsaicin, natür...	13J07-N07	21340	40	AR-15-FG-007151-01
Euro OTC	Capsaicin, natür...	1703023	23145	40	20170407*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*.
- 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
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	118066-04	21638	60
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	22930	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	22931	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1806013-01	24186	40
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	entfällt	10

- 169 628 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1401043-02	2
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1603005-01	3
Fagron	Capsaicin, natürlich	CP-12003	1
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1703023-02	1
EuRho	Capsaicin, natürlich	1703023-02	1

- 81 889 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	174	16	169 628
Typ C	0	5	3	81 889

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	91,5789 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20854	20854	0,00	17,75
21340	21340	0,00	18,73
23145	23145	0,00	17,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Captopril
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20890-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Captopril; Captoprilum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Captopril* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.
- 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
Fagron	Captopril	10L09-N17	20255	30
Caelo	Captopril	15189502	21874 [†]	20
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921 [†]	20
Caelo	Captopril	170772	23366	40
Fagron	Captopril	17G21-B02-337989	23588	30
Caelo	Captopril	172102	23676	40
Caelo	Captopril	15189502	21874SI	60
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921SI	60
Caelo	Captopril	170772	23366SI	40

- 169 478 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 166 Spektren von 67 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	80616-6	1
Caelo	Captopril	12339616	2
Caelo	Captopril	12339602	1
Caelo	Captopril	12339605	4
Caelo	Captopril	12339604	2
Caelo	Captopril	12339606	1
Caelo	Captopril	12339607	1
Herstellung	Captopril	12339607	1
AHD, 24.09.2013	Captopril	12339608	1
Caelo	Captopril	12339610	2
Caelo	Captopril	12339611	2
Caelo/Sanacorp	Captopril	12339617	1
Caelo	Captopril	12339618	1
Caelo	Captopril	12339619	1
Caelo	Captopril	12F29-N04	1
Fagron	Captopril	12G25-N08	11
Fagron	Captopril	12J09-N09	1
Fagron	Captopril	12K-16N04	1
Fagron	Captopril	12K16-N04	1
Caelo	Captopril	14196901	1
Caelo	Captopril	14196902	1
Caelo	Captopril	14196903	2
Fagron	Captopril	14196902	1
Caelo	Captopril	14196904	7
Caelo	Captopril	14196905	4
Caelo	Captopril	14196906	1
Phonix	Captopril	14B26-B01	1
Fagron	Captopril	14B26-B01	6
Fagron	Captopril	14B26B01	1
Fagron	Captopril	14B26-B012911557	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291555	4
Caelo	Captopril	14B26-B01-291555	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291556	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291557	7
Sonnenberg-Apotheke	Captopril	14B26-B01-291557	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-291557	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-302337	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-302338	3
Fagrron	Captopril	14B26-B01-310127	2
Fagron	Captopril	14B26-B01-310127	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	14B26-B01-316257	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-314460	1
Hedinger	Captopril	14B26-B40	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-318894	5
Fargon/Sanacorp	Captopril	14B26-B40-318894	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-320183	3
Caelo	Captopril	14B26-B40-320183	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-321319	3
Changzhou Pharmaceutical	Captopril	14B26-B40-321319	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-323267	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-323267	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-325275	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-325275	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	1
Fagron	Captopril	14B26-W0129-1557	1
Caelo	Captopril	15189501	3
Caelo	Captopril	15189502	2
Caelo	Captopril	15189503	1
Euro OTC	Captopril	15189507	3
Caelo	Captopril	15189509	2
Caelo	Captopril	15189510	2
Caelo	Captopril	15189511	4
Caelo	Captopril	15189514	5
Caelo	Captopril	15189512	2
Caelo	Captopril	15189517	2
Caelo	Captopril	15189521	3
Caelo	Captopril	16B26-B01310127	1
Caelo	Captopril	15189525	1
Caelo	Captopril	17077202	2
Caelo	Captopril	17077205	1
Caelo	Captopril	17077208	1
GEHE	Captopril	17077209	1
Caelo	Captopril	17210202	4
Caelo	Captopril	17210205	1
GEHE	Captopril	17210203	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-337989	1
Caelo	Captopril	5102-14-042	1
Fagron	Captopril	17g27-b02-337989	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-340798	1
Fagron	Captopril	EC140101	3
Caelo	Captopril	14B26-B40	1
Fagron	Captopril	14b26-B01-291555	1

- 81 731 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 764 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Captopril* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der 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	160	0	73 426
Typ B	0	244	96	169 478
Typ C	0	152	14	81 731

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	71,7647 % (> 70,8824 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,5663 % (> 89,7590 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20890	21064	5,92	44,67
21064	21064	0,00	46,80
21874	21874	0,00	54,98
21921	21874	12,16	52,28

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Carbomer 35000 / 50000**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20548-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Carbomer 35000 / 50000; Carbopol® 974P / 980

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Carbomer 35000 / 50000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /...	13135601	20978	40	1403767
Caelo	Carbomer 35000 /...	13186207	20979	40	1403768
Caelo	Carbomer 35000 /...	14057902	21354	40	20140228

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1311027-02	21561	40	20131205
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1512010	22250	40	20151216*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1604032	22548	40	20160428*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1607028	22686	40	20160804*
Caelo	Carbomer 35000 /...	162530	22759	40	20161011*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1610024	22852	40	20161102*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 226 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351507	20548	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	20550	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351611	20561	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	21557	60
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	21561 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010	22250 [†]	20
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012	23139	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015	23534	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	172520	23621	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	173614	23783	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044	23959	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	180924	24250	40

- 169358 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 283 Spektren von 164 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101616773	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	12052014A	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	9
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274907	8
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	130800601	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194501	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194503	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016208	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016209	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057902	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	12
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000101	1
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	1
Fischer/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015703	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101801	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101802	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101810	5
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	5
Alliance H.	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-02	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439002	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439003	12
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	5
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	2
Euro/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	161002401	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253004	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253005	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253007	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253009	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253014	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253014	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17146501	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2215M-01232	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	4311027-01	1
Phoenix	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1308006-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	4
Phoenix	Carbomer 35000 / 50000	13194505	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194507	6
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	6/AKD13	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101217279	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	2
Phoenix 25.07.2012	Carbomer 35000 / 50000	11351605	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351618	4
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1202020-01	2
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274916	11
Gehe 01.07.2013	Carbomer 35000 / 50000	12274908	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274910	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274912	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Euro/Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186205	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000-01	1
GEHE	Carbomer 35000 / 50000	11351616	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149910	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14310806	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015709	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101807	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101809	3
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Carbomer 35000 / 50000	15101809	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1510801	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257401	1
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Carbomer 35000 / 50000	15439003	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1623004	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253012	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Carbomer 35000 / 50000	16253012	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274908	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186203	3
Phoenix 16.04.2014	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194512	1
Ichthyol/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	14/12-B02-298854	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149904	1
Ichthyol/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Sanacaorp	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149906	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015702	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013605	2
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	13194505	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194505	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	10157812	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013613	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351601	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11307511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351616	1
Erika apotheke	Carbomer 35000 / 50000	11351618	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351623	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274914	4
Hepart AG	Carbomer 35000 / 50000	12274916	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186201	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2913M1232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	28111310	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	31631293	1

- 81 614 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 748 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carbomer 35000 / 50000* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	73 226
Typ B	0	460	0	169 358
Typ C	0	273	10	81 614

Die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,4664 % (> 95,4064 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20978	20978	0,00	44,96
20979	20979	0,00	42,90
21354	22250	8,14	37,77
21561	22686	5,66	37,03
22250	22250	0,00	38,76
22548	22548	0,00	37,96
22686	22686	0,00	38,98
22759	22759	0,00	24,70
22852	22852	0,00	41,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600...
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20866-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)* 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 *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natri...	12354404	20866	40	1401185
Caelo	Carmellose-Natri...	13104807	20872	40	1401186
Fagron	Carmellose-Natri...	13D22-N02	20892	40	1401187
Caelo	Carmellose-Natri...	14029211	21382	40	20140127
Caelo	Carmellose-Natri...	13299310	21432	40	20131002
Caelo	Carmellose-Natri...	161714	22645	40	20160713*
Caelo	Carmellose-Natri...	16171406	23187	40	AR-17-FG-015964-01
Caelo	Carmellose-Natri...	180486	24039	40	20180228*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s).
- 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
zu erfassen	Carmellose-Natrium (400 / 45...	zu erfassen	20144	40
zu erfassen	Carmellose-Natrium (400 / 45...	zu erfassen	20147	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13299310	21432 [†]	20
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	17062304	23519	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	172446	23623	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.

- 169638 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 48 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354416	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	11124211	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	11124212	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104810	3
Bombastus	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104813	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354414	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104802	3
Phönix	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354416	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13104807	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	1315Q-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13299302	2
Gehe 06.10.14	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13299312	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13G19-N02	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	14029201	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	14149806	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15123901	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15123908	3
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45...	15G03-Bo2-312862	1
Noweda	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354401	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	28051402	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	913M-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	11124218	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12079618	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12079615	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12255708	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354408	3
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45...	13D22-N02	1
Anzag/	Carmellose-Natrium (400 / 45...	21733	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354403	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	14029211	1
Gutenberg-Apotheke	Carmellose-Natrium (400 / 45...	4811E-03302	1
Sanacorp	Carmellose-Natrium (400 / 45...	AKD6	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45...	12354418	1

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

- 81 849 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 803 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	73 266
Typ B	0	168	12	169 638
Typ C	0	41	7	81 849

Die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,3333 % (> 91,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	85,4167 % (> 79,1667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20866	20866	0,00	52,81
20872	20872	0,00	56,87

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20892	20892	0,00	56,20
21382	20872	8,43	54,06
21432	20866	12,77	50,45
22645	22645	0,00	46,89
23187	23187	0,00	48,60
24039	24039	0,00	48,53

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cellulose, mikrokristallin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20708-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Avicel®; Cellulosum microcristallinum; Cellulosum microcrystallisatum; PH 102

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	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 *Cellulose, mikrokristallin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cellulose, mikro...	12C23-N06	20708	70	1403080
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1201004-01	20728	40	20120201

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1211037-01	21080	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1507022	21857	40	20150805*
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1604029	22559	40	20160512*
Fagron	Cellulose, mikro...	16B24-B11-323324	22896	40	20160311

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 316 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cellulose, mikrokristallin*.
- 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
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	21085	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1507022	21857 [†]	20
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042	22794	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	22815	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030	22876	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009	23909	40

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

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

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 43 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-01	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	135010001	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1410002-01	6
Euro/Noweda	Cellulose, mikrokristallin	1410002-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150702201	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1507022-02	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	15C03-B06-305242	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150722-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	5
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	16B24-B11	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	700204	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-331463	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	2013M-01350	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	9K10-N10	1
EuRho	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	121103701	1
Phnoix	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	1
Phoenix	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	13A03-N01	1
Koisser	Cellulose, mikrokristallin	E0790	1
apo-ident.	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	1

- 81 854 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	73 316
Typ B	0	220	0	169 598
Typ C	0	40	3	81 854

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,0233 % (> 86,0465 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20708	20708	0,00	57,07
20728	20708	3,15	56,82
21080	21857	7,26	53,13
21857	21857	0,00	56,93
22559	22559	0,00	68,59
22896	21857	2,98	55,81

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cetylstearylalkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20738-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cetylstearylalkohole; Alcohol cetylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A; Alcohol cetylstearylicus; Alcohol cetylstearylicus emulsificans A; Cetearylalkohol und Ceteareth-20; Cetylalkohol; Cetylan; Cetylstearylalkohol; Emulgade® 1000 NI; Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A); Lanette® C; Lanette® N; Lanette® O

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Emulgade [®] 1000 NI	12H07-N06	20738	30	20120905
Caelo	Cetylalkohol	13096901	20896	40	1405179
Fagron	Cetylstearylalko...	13C13-N13	20968	40	1402265
Fagron	Emulgade [®] 1000 NI	13C05-B40-289262	21054	40	1408003
Fagron	Emulgierender Ce...	13L17-B05	21279	40	1505070
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21314	40	20140226
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21319	30	1506057
Caelo	Emulgade [®] 1000 NI	14055001	21381	40	20140225
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435	40	20130925
Caelo	Emulgierender Ce...	14322505	21830	40	20141031
Euro OTC	Emulgierender Ce...	1510043	21998	40	20151124*
Euro OTC	Emulgierender Ce...	1504010-01	22264	40	20150423
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266	40	AR-16-FG-008835-01
Caelo	Emulgierender Ce...	153857	22332	40	20151202*
Caelo	Emulgierender Ce...	153856	22334	40	20160210*
Caelo	Emulgade [®] 1000 NI	15277504	22390	40	20150828
Caelo	Emulgade [®] 1000 NI	160804	22397	40	20160323*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22398	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22403	40	20160420*
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	22611	40	20150821
Fagron	Emulgierender Ce...	16I13-B01-326511	23022	40	20161024
Caelo	Cetylstearylalko...	17049205	23725	40	20170302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 860 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.
- 72 726 Spektren aus insgesamt 1586 Chargen von 367 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1360 Spektren von 36 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylstearylalkohol	82753089	20113	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	10040502	20163	40
Caelo	Cetylalkohol	10144209	20283	30
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11L22-N09	20513	40
Fagron	Cetylstearylalkohol	12C21-N09	20555	40
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12C30-N01	20586	40
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11291113	20636	40
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738 [†]	10
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21318	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	21434	60
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435 [†]	20
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	21442	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322505	21830 [†]	20
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1510043	21998 [†]	20
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1504010-01	22264 [†]	20
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266 [†]	20
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153857	22331	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153857	22332 [†]	20
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153856	22333	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	153856	22334 [†]	20
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22395	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22396	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22399	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22400	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22401	40
Caelo	Cetylalkohol	161063	22402	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1604013	22540	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1701031	22999	40
Caelo	Cetylalkohol	170473	23068	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	170492	23097	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1705001	23381	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	171980	23575	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1711001	23737	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	172979	23819	40
Caelo	Cetylalkohol	173155	23973	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	180180	24033	40

- 168458 Spektren aus insgesamt 3634 Chargen von 872 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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

[†]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.

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

- 617 Spektren von 222 *Apo-Ident*-Kunden aus 219 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 208 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233008	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13352102	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	8
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289805	6
Caelo	Cetylalkohol	13286502	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322505	9
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346201	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14158201	10
Fagron	Cetylstearylalkohol	14G31-B03	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090706	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271402	9
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	15090701	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	15271403	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	9
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B99-307062	4
Fagron	Cetylstearylalkohol	3414E-01078	1
Caelo	Cetylalkohol	13210504	12
Caelo	Cetylalkohol	P134/14	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12C30-N01	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02-N04	6
Fagron	Cetylstearylalkohol	7886542	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	9652865	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331402	7
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	12J29-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12J29-N04	4
A.H.D.	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233002	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144105	12
Caelo	Emulgate® 1000 NI	16080403	1
Caelo	Cetylalkohol	12271103	6
Caelo	Cetylalkohol	13096901	6
Euro OTC	Cetylalkohol	13286502	1
Caelo	Cetylalkohol	14262204	7
Caelo	Cetylalkohol	14141501	1
Caelo	Cetylalkohol	14349101	13
Euro OTC	Cetylalkohol	150818C	1
Caelo	Cetylalkohol	1523316	1
Caelo	Cetylalkohol	15323301	5
Caelo	Cetylalkohol	15323311	7
Fagron	Cetylalkohol	15D24-B02-311993	1
Caelo	Cetylalkohol	16106307	2
Caelo	Cetylalkohol	16335802	3
Caelo	Cetylalkohol	16335807	2
Caelo	Cetylalkohol	1112013B	1
Caelo	Cetylalkohol	17234902	1
Spinnrad/Noweda	Cetylalkohol	416302021	1
Finze	Cetylalkohol	10321703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho Anzag ek:3,47EUR	Cetylalkohol	110505501	1
Caelo	Cetylalkohol	11153405	1
Gatt-Koller	Cetylalkohol	1690/06162416	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1105055-01	1
Caelo	Cetylalkohol	11153416	1
Caelo	Cetylalkohol	11320702	3
Caelo	Cetylalkohol	12018605	2
Euro OTC	Cetylalkohol	1206020-01	1
EuRho	Cetylalkohol	1206020-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1211002-01	3
Caelo	Cetylalkohol	12338604	8
Fagron	Cetylalkohol	12A-02N12	1
Phönix	Cetylalkohol	13096901	1
Caelo	Cetylalkohol	13096904	2
Phonix	Cetylalkohol	13210504	1
Caelo	Cetylalkohol	20250112-1	1
Sanacorpaelo /Sanacorp	Cetylalkohol	1AKS11	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12065709	7
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018305	7
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018306	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	130503501	1
Berkel AHK	Cetylstearylalkohol	13144105	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13144105	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	13206206	4
ahd/lamotte	Cetylstearylalkohol	13210504	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13-B01-327355	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13F07-N05	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	13233002	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-289806	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-289805	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	13L17-B05-294999	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1404019-01	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1404019-02	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054508	3
Gehe	Cetylstearylalkohol	14054504	1
Noweda	Cetylstearylalkohol	14054508	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14158201	4
Berkel AHK	Cetylstearylalkohol	14158201	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	14215007	7
Phoenix	Cetylstearylalkohol	14322505	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	14322506	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	14346201	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	14G31-B03-297611	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	150401001	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15090701	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1504010-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15271405	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	15271407	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272702	2
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	15272705	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272709	5
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272717	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	15D24-B02-308261	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	15D24-B02-311993	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16119604	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16238607	1
Ebert-Jacobi	Cetylstearylalkohol	16230603	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	16B23-B07-318218	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylstearylalkohol	17049209	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1705001-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	17056806	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	171215CSA/15272717	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17198003	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	17D28-B06	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	17F21-B01	1
Bombastus	Cetylstearylalkohol	295148	1
Bombastus	Cetylstearylalkohol	300132	2
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	575778	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	8256792	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	9652865	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	10F17-N02	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1107035-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11302101	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	11f30-n11	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11K17-N02	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11K17-N02	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11E17-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12/17-N05	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12021304	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12025301	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1204015-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12065705	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1212019-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12065709	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12E30-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12g02-n04	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12G02-N04	9
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J29-N04	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12K22-N03	3
Fagron	Cetylstearylalkohol	12L19-N03	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1305035-01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	1314405	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14061317	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	20270912-2	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	2911E-01077	2
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15113703	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277501	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277505	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080407	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI		1
AHD	Emulgade® 1000 NI	8073743	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055002	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	12032002	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	13092401	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	10836573	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15789271	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	9170717	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	5011505	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1212019-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233006	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	13233008	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	1
PHOENIX am07.04.2014	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13I06-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17B05289805	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289806	3
Alliance Health 24.07.2...	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289805	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-294999	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289806	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1404019-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14156201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322502	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322506	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	3
alliance health. 05.05...	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-297610	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-305612	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1504010-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	150410-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090701	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15090703	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1510043-01	1
Caecolo/Phönix	Emulgierender Cetylstearylal...	15271403	6
Caesar&Loretz/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	15271405	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271407	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271408	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15385602	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15385606	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B00-307062	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15D24-B02	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15D24-B02-308261	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	15D24-B02-311993	7
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16/13-B01-327355	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1604013-02	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	161006CSA	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	16119604	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16119604	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16119607	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	16238607	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-318218	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-320384	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07-323025	2
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal...	1701031-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17056802	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17056806	2
Caecolo	Emulgierender Cetylstearylal...	17056807	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	171216CAE/0016830715	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	17132001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17139201	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17198003	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17261701	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17261702	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	17D28-B06-334609	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	23051503	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	288691	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...		1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	295148	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	300132	2
Henry Lamotte / Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	300132	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	303935	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	303935	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	31032015B	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	608/10072017	1
GEHE	Emulgierender Cetylstearylal...	8440094	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	8256792	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	14175700	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1003050-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291103	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11L22-N09	1
Caesar &Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	12065703	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331407	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12602-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12C30-N01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02N04	1
Anzag	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144104	4
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	13144104	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal...	1323305	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal...	13I06-N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14G31-B03-305612	3
Caesar&lorenz,Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal...	14158201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271403	4
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	15271410	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	20260712-2	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	25/AKD1	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	278418	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	13065576	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144103	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1404019-02	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14322512	1
Euroh/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	1504010-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	15271410	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal...	15C31-B99-307062	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	16B23-B07	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	2215I-01078	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	14158202	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	19032014B	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	23091402	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	3013M-01078	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	Unbekannt	1
Caelo	Cetylalkohol	1212E-01076	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11499002	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	265360	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	2011404	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11009204	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291101	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291104	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	11343405	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12065703	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	12065707	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	12065705	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12134203	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12229402	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12231402	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1305035-01	2
Phoenix 26.11.12	Emulgierender Cetylstearylal...	13144105	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144107	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233001	1
Caesar/Lorenz	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	17132001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	18081201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	21121-01078	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	25051201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	24101305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	3951/V04/16	1
Fagro	Emulgierender Cetylstearylal...	5211Q-01078	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11162305	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	13206206	1

- 81 280 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 617 Chargen von 706 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	860	0	72 726
Typ B	0	1337	23	168 458
Typ C	0	590	27	81 280

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 99,3023 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,3088 % (> 98,0882 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,6240 % (> 95,1378 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20738	21054	4,16	48,27
20896	20896	0,00	45,30
20968	20968	0,00	47,69
21054	21054	0,00	43,17
21279	21279	0,00	51,31
21314	21998	9,27	47,31
21319	21319	0,00	53,00
21381	22397	6,20	49,36
21435	20896	21,57	44,74
21830	21998	1,67	52,55
21998	21998	0,00	52,12
22264	22334	1,29	50,60
22266	22266	0,00	43,68
22332	22332	0,00	49,75
22334	22334	0,00	50,70
22390	21054	5,89	52,12
22397	22397	0,00	39,60
22398	22398	0,00	44,35
22403	22403	0,00	45,28
22611	22398	23,84	43,94
23022	22334	2,44	51,26
23725	20968	9,88	47,01

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinidinsulfatdihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20819-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinidinsulfatdihydrat; Chinidini sulfas

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
 Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
 AA004 *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 *Chinidinsulfatdihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 114 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 472 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 215 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*.
- 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
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	11J11-N02	20375	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	12E25-N03	20582	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	12E25-N03	20604	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	14I04-B09-304357	21810 [†]	15
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	16A06-B04-324954	22970	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	18B01-B08-350965	24181	40

- 169 603 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Chinidinsulfatdihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	13G08-N02	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	114	0	73 472
Typ B	0	165	50	169 603
Typ C	0	1	0	81 896

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,7368 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	76,7442 % (> 75,3488 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20819	20819	0,00	28,60
21217	21217	0,00	26,97
21810	21810	0,00	28,46

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	23186-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinindihydrochlorid; Chinindichlorhydrat; Chinini dihydrochloridum; Chininum dihydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinindihydrochl. ...	172129	23636	40	20173008*
Caelo	Chinindihydrochl. ...	172072	23655	40	20170830*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chinindihydrochlorid*.
- 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	Chinindihydrochlorid	16269603	23185	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23186	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	162696	23358	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 *Chinindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 506
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23636	23636	0,00	78,22
23655	23655	0,00	77,43

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chininhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20547-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininhydrochlorid; Chininhydrochlorid Dihydrat; Chinini hydrochloridum; Chininum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	21235	30	20130809
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	21809	40	AR-15-FG-015410-01
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	22309	40	20151105
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	23577	40	1802260

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 436 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chininhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Chininhydrochlorid	12C29-N04	20547	40
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	21809 [†]	20
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	22309 [†]	20
Fagron	Chininhydrochlorid	15A20-B03-319027	23573	40
Fagron	Chininhydrochlorid	16K01-B05-340171	23920	40
Caelo	Chininhydrochlorid	180226	24022	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316611	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316604	1
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	1
Caelo	Chininhydrochlorid	13D24-N06	1
Fagron	Chininhydrochlorid	10N129B	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283305	1
Gatt-Koller	Chininhydrochlorid	3500/08103810	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316605	1

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	73 436
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	9	0	81 888

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21235	23577	5,98	26,84
21809	21809	0,00	16,45
22309	23577	3,11	20,47
23577	23577	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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chininsulfat Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21057-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chininsulfat Dihydrat; Chinini sulfas; Chininsulfat; Chininum sulfuricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Chininsulfat Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chininsulfat Dihydrat*.
- 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	Chininsulfat Dihydrat	13024604	21429 [†]	20
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	15230005	22959	40
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	170616	23281	40
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	170616	23316	40
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	180630	24032	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Chininsulfat Dihydrat*.
- 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	Chininsulfat Dihydrat	15B06B03304359	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat Dihydrat	2503/07143314	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat Dihydrat	4928/11132214	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	180	0	169 638
Typ C	0	3	0	81 894

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21057	21057	0,00	14,11
21277	21277	0,00	11,16
21429	21429	0,00	18,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinolingelb
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20456-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinolingelb; Chinolingelb E104; Chinophthalonfarbstoff; E104

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731	40	20120601
Caelo	Chinolingelb	12042010	20922	40	20120314
Caelo	Chinolingelb	13109108	21305	40	1711481
Caelo	Chinolingelb	17034101	23400	40	1709327

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.
- 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	Chinolingelb	11089608	20456	40
Caelo	Chinolingelb	11089608	20525	40
zu erfassen	Chinolingelb	zu erfassen	20574	40
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731 [†]	20
Caelo	Chinolingelb	16050101	23401	40
Caelo	Chinolingelb	172277	23685	30

- 169 608 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 70 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb	118E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	11089610	2
Caelo	Chinolingelb	13109102	2
Caelo	Chinolingelb	13109106	3
Caelo	Chinolingelb	13109109	1
Caelo	Chinolingelb	14049401	2
Fagron	Chinolingelb	13C25-N15	2
Caelo	Chinolingelb	14274303	1
Caelo	Chinolingelb	14274309	1
Caelo	Chinolingelb	14274305	1
Caelo	Chinolingelb	14363201	1
Caelo	Chinolingelb	14363202	5
Caelo	Chinolingelb	14363207	1
Fagron	Chinolingelb	14D18-B02-295783	1
VDL;23.1.16;6,32EUR	Chinolingelb	15276801	1
Caelo	Chinolingelb	15276801	1
Caelo	Chinolingelb	15276802	1
phönix	Chinolingelb	15276803	1
Caelo	Chinolingelb	15276803	2
Caelo	Chinolingelb	15276804	2
Caelo	Chinolingelb	16050101	4
Caelo	Chinolingelb	16050106	2
Caelo	Chinolingelb	17034102	2
Caelo	Chinolingelb	17034104	2
sanacorp	Chinolingelb	3214M-03146	1
Caelo	Chinolingelb	713E-03146	1
Fagron	Chinolingelb	100427	1
Caelo	Chinolingelb	11089601	1
Caelo	Chinolingelb	11089606	1
anzag am 06.07.2012	Chinolingelb	11089608	1
Caelo	Chinolingelb	11089608	1
Noweda	Chinolingelb	11D13-N01	1
Fagron	Chinolingelb	11F30-N04	1
Fagron	Chinolingelb	11K08-N01	2
Caelo	Chinolingelb	12042002	3
Caelo	Chinolingelb	12042004	2
PHOENIX	Chinolingelb	12042004	1
Caelo	Chinolingelb	12042007	4
Caelo	Chinolingelb	12042010	1
Fagron	Chinolingelb	12E24-N05	1
Fagron	Chinolingelb	12L11-N07	1
Fagron	Chinolingelb	12B08-N08	1
Caelo	Chinolingelb	18011305	1
Caelo	Chinolingelb	20301211-6	1
Fagron	Chinolingelb	9878	1

- 81 827 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 792 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chinolingelb* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinolingelb* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	86	124	169 608
Typ C	0	41	29	81 827

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	40,9524 % (> 39,5238 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	58,5714 % (> 54,2857 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20731	21305	29,23	73,38
20922	21305	5,25	85,39
21305	21305	0,00	91,52
23400	23400	0,00	70,84

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20573-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat; 8-Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat; 8-Hydroxychinolin-Kaliumsulfat; Chinolini et kalii sulfas; Chinosol®; Kalii oxychinolinum sulfuricum; Kaliumhydroxychinolinsulfat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von 8-Chinolinolsulfat: 8-Chinolinolsulfat Monohydrat ist eine spektral ähnliche Substanz, diese ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

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 *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat*.
- 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
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	071101	20168	40
mibe GmbH	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	20573	40
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	21430 [†]	20
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	22607	40
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221809	23563	40

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

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

- 169638 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 181 Spektren von 89 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10F01-N15	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	5
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	9
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	4
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	43
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	5
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	7
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071106	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403506	12
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403513	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	39
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	4
Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147701	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	2
GEHE	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147708	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147714	1
Ebert-Jacobi	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221807	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071101	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2210E-03423	1
Fagron	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13G10-N06	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2812U03423	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	2
Dermopharm AG/Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Dermopharm AG	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Pharmachen	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Euro OTC	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	2
Bombastus	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	2

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Geilenkirchen/Dermopham	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
phönix	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Mibe/Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	1
Stumpf	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	1
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	1470804	1
Fiebig ek: 5,68EUR	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	2
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
sanacorp	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Mibe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
dermopharm/Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	82716049	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	7051305	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	9106304	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281601	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281607	1
Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281609	1

- 81 716 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 811 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 426
Typ B	0	140	40	169 625
Typ C	0	99	82	81 702

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	77,7778 % (> 76,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	54,6961 % (> 53,0387 %)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20983	20983	0,00	59,12
21430	22626	20,27	64,65
22606	22626	2,86	66,83
22626	22626	0,00	68,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chloralhydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20322-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chloralhydrat; Chlorali hydras; Chloralum hydratum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	21231	40	20130626
Caelo	Chloralhydrat	13213311	21309	40	20130712
Caelo	Chloralhydrat	15448318	22963	40	1704462
Caelo	Chloralhydrat	16355802	23094	40	20170112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- 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
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	20322	40
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	20552	40
Caelo	Chloralhydrat	154483	23355	40
Fagron	Chloralhydrat	17E05-B05-335580	23572	40
Caelo	Chloralhydrat	172506	23646	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23678	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23815	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 212 Spektren von 100 *Apo-Ident*-Kunden aus 86 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 81 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	3121403	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080160/161	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N081114/1612	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N08	17
Fagron	Chloralhydrat	12H06N8	1
Caelo	Chloralhydrat	13002417	4
Caelo	Chloralhydrat	13002425	4
Caelo	Chloralhydrat	13213311	1
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	4
Fagron	Chloralhydrat	13D22-N11	2
Fagron	Chloralhydrat	13K05-B13	1
Caelo	Chloralhydrat	1403815	1
Caelo	Chloralhydrat	14038301	4
Phönix Gotha	Chloralhydrat	14038302	1
Caelo	Chloralhydrat	14038306	1
Caelo	Chloralhydrat	14038311	4
Caelo	Chloralhydrat	14218701	2
Caelo	Chloralhydrat	14218704	3
Sanacorp	Chloralhydrat	14218705	1
Euro OTC	Chloralhydrat	14218702	1
Caelo	Chloralhydrat	14218705	3
Caelo	Chloralhydrat	14218709	6
Fagron	Chloralhydrat	14218710	1
CAESAR-LORETZ /GEHE	Chloralhydrat	14218710	1
Caelo	Chloralhydrat	14218710	1
Caelo	Chloralhydrat	14218712	1
Fagron	Chloralhydrat	14218712	1
Caelo	Chloralhydrat	14218713	1
Caelo	Chloralhydrat	14218714	4
Caelo	Chloralhydrat	14218716	1
Caelo	Chloralhydrat	14218719	6
Fagron	Chloralhydrat	14218719	1
Caelo	Chloralhydrat	14218720	1
Caelo	Chloralhydrat	15083701	1
Noweda 05.08.2015	Chloralhydrat	15083701	2
Caelo	Chloralhydrat	15083703	10
Caelo	Chloralhydrat	15083704	1
Caelo	Chloralhydrat	15166501	2
Caelo	Chloralhydrat	15083705	1
Caelo	Chloralhydrat	15163901	1
Caelo	Chloralhydrat	15166502	4
Caelo	Chloralhydrat	15166503	4
Caelo	Chloralhydrat	15166505	5
Fagron	Chloralhydrat	15166505	1
Caelo	Chloralhydrat	15166506	4
Caelo	Chloralhydrat	15166507	3
Caelo	Chloralhydrat	15166508	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	15166513	3
Caelo	Chloralhydrat	15448303	6
Caelo	Chloralhydrat	15448306	5
Caelo	Chloralhydrat	15448307	2
Ebert KKH 10.10.16	Chloralhydrat	15448308	1
Caelo	Chloralhydrat	15448310	1
Caelo	Chloralhydrat	15448312	5
GEHE	Chloralhydrat	15448312	1
Caelo	Chloralhydrat	15448313	5
hochhaus-Apotheke	Chloralhydrat	15448314	2
Caelo	Chloralhydrat	15448314	2
Caelo	Chloralhydrat	15448315	3
Caelo	Chloralhydrat	15448318	3
Caelo	Chloralhydrat	15448321	2
Caelo	Chloralhydrat	15448322	2
Gehe	Chloralhydrat	15448326	1
Fagron	Chloralhydrat	160609/1	1
Caelo	Chloralhydrat	160906C	1
Caelo	Chloralhydrat	16248703	1
Caelo	Chloralhydrat	16355803	1
Caelo	Chloralhydrat	17121402	1
Caelo	Chloralhydrat	17346301	2
Caelo	Chloralhydrat	17247702	1
Caelo	Chloralhydrat	17346302	1
Caelo	Chloralhydrat	414061	1
FARGON	Chloralhydrat	10i14-n10	1
Fagron	Chloralhydrat	11D13-N07	1
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	1
Caelo	Chloralhydrat	12017503	1
Caelo	Chloralhydrat	12017512	2
Caelo	Chloralhydrat	12017518	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	2
Phönix,02.11.2012	Chloralhydrat	12C26-M05	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M05	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M08	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N08	3
Phönix,02.11.2012	Chloralhydrat	12C26-M06	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080101/1612	1
Anzag 17.01.2013	Chloralhydrat	12H06-N08	1
Sanacorp	Chloralhydrat	12H06-N08	1
Gehe	Chloralhydrat	12H06-N08	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080013/494	1
Phönix Gotha	Chloralhydrat	13F06-N07	2
Caelo	Chloralhydrat	13d22-n11	1
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N070631/786	1
Fargon/ Noweda	Chloralhydrat	13F06N07	1
Caelo	Chloralhydrat	14101307	1
Caelo	Chloralhydrat	25021401	1
FARGON	Chloralhydrat		1
GEHE	Chloralhydrat	21022172/4	1
Anzag	Chloralhydrat	12C26M04	1
Caelo	Chloralhydrat	13002405	1

- 81 685 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 748 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chloralhydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloralhydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	211	1	81 685

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,5283 % (> 98,1132 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21231	22963	6,76	53,02
21309	22963	3,50	53,05
22963	22963	0,00	53,14
23094	22963	5,55	52,86

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chloramphenicol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20097-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chloramphenicol; Chloramphenicolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Chloramphenicol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloramphenicol	11F20-N05	20777	90	1412249
Caelo	Chloramphenicol	11370716	20787	40	20120202
Caelo	Chloramphenicol	12248507	20807	40	20120831

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20813	60	20130408
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	20822	30	20130125
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701	40	1509287
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752	40	20140903
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910	40	20140513
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988	40	20150115
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367	30	20160309*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 450 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 73 136 Spektren aus insgesamt 1597 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 355 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.
- 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
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20815	60
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701 [†]	20
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752 [†]	20
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988 [†]	20
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367 [†]	15
Caelo	Chloramphenicol	15358906	22961	40
Fagron	Chloramphenicol	16I12-B07-327124	22962	40
Caelo	Chloramphenicol	162786	23353	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	23392	40
Caelo	Chloramphenicol	180178	24049	40

- 169 463 Spektren aus insgesamt 3652 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 957 Spektren von 318 *Apo-Ident*-Kunden aus 193 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 180 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	3081602	1
Caelo	Chloramphenicol	93323801	1
Caelo	Chloramphenicol	11370706	4
Caelo	Chloramphenicol	11370711	13
Caelo	Chloramphenicol	11370712	4
Euro OTC	Chloramphenicol	120250	1
Caelo	Chloramphenicol	1203012-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-02	14
Euro OTC	Chloramphenicol	1209010-02	4
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	13
Caelo	Chloramphenicol	12248520	8
Noweda	Chloramphenicol	12248524	1
Caelo	Chloramphenicol	12248524	10
Caelo	Chloramphenicol	12248525	6
Fagron	Chloramphenicol	12B13-N06	8
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-01	13
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-02	8
Euro OTC	Chloramphenicol	130801702	2
VDL	Chloramphenicol	1308017-01	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Chloramphenicol	1308017-01	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	1308017-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-01	8

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chloramphenicol	130801701	1
euroct/gehe	Chloramphenicol	1308017-01	2
Bombastus	Chloramphenicol	1308017-01	1
PHOENIX 25.04.2014	Chloramphenicol	1308017-02	2
Caelo	Chloramphenicol	1308017-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-02	12
Anzag	Chloramphenicol	1308017-02	1
Euro/ Sanacorp	Chloramphenicol	1308017-02	1
ANZAG	Chloramphenicol	1308017-02	1
Gehe	Chloramphenicol	1308017-02	1
Caelo	Chloramphenicol	13080303	1
Caelo	Chloramphenicol	13080903	13
Caelo	Chloramphenicol	13080904	5
AHD	Chloramphenicol	13080904	1
Caelo	Chloramphenicol	13080907	14
Phönix Gotha	Chloramphenicol	13080907	1
Nanjing Baijingyu Pharm...	Chloramphenicol	13080908	2
noweda	Chloramphenicol	13080908	1
Caelo	Chloramphenicol	13080908	3
Caelo	Chloramphenicol	13080915	1
Caelo	Chloramphenicol	13080917	4
Caelo	Chloramphenicol	13080918	3
Phönix	Chloramphenicol	13080921	1
Caelo	Chloramphenicol	13080921	2
Caelo	Chloramphenicol	13080923	16
Caelo	Chloramphenicol	13080924	18
Caelo	Chloramphenicol	13080925	18
Euro OTC	Chloramphenicol	13111410	1
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	8
Phönix	Chloramphenicol	13A1-802	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02	8
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	3
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02286708	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	4
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	1
Gutenberg-Apotheke	Chloramphenicol	13A31-B02-286710	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290263	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290300	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043	1
Caelo	Chloramphenicol	140704301	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	24
Euro OTC	Chloramphenicol	140704301	3
Sanacorp	Chloramphenicol	140704301	1
Northeast General	Chloramphenicol	1407043-01	1
Alliance 15.04.2015 Ek ...	Chloramphenicol	1407043-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1407043-01	1
VDL	Chloramphenicol	140743-01	1
Caelo	Chloramphenicol	14346901	3
Caelo	Chloramphenicol	1434608	1
Caelo	Chloramphenicol	14246917	1
Noweda	Chloramphenicol	14346901	2
Caelo	Chloramphenicol	14346903	1
Caelo	Chloramphenicol	14346904	3
Caelo	Chloramphenicol	14346906	4
Caelo	Chloramphenicol	14346907	11
Caelo	Chloramphenicol	14346908	7
Noweda	Chloramphenicol	14346910	1
Caelo	Chloramphenicol	14346910	9
Caelo	Chloramphenicol	14346911	17
Caelo	Chloramphenicol	14346912	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Chloramphenicol	14346912	1
Caelo	Chloramphenicol	14346913	9
Caelo	Chloramphenicol	14346914	3
Caelo	Chloramphenicol	14346917	7
Caelo	Chloramphenicol	14346918	13
Caelo	Chloramphenicol	14346922	1
Caelo	Chloramphenicol	14346924	4
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02	5
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296624	7
Fagron	Chloramphenicol	14e01-b02-296624	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01B02296624	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01B02296624	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296625	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-306146	7
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	7
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036	1
Caelo	Chloramphenicol		1
Gehe 27.06.15/euro	Chloramphenicol	1502036-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-01	25
Euro OTC	Chloramphenicol	150203601	5
Euro OTG	Chloramphenicol	1502036-01	1
EuRho / 20	Chloramphenicol	1502036-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Chloramphenicol	1502036-01	1
Fagron	Chloramphenicol	1502036-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1502036-01	2
EurPS	Chloramphenicol	1502036-01	2
Sanacorp	Chloramphenicol	1502036-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-02	14
Caelo	Chloramphenicol	1502036-02	5
Euro OTC	Chloramphenicol	150203602	1
Northeast General/Noweda	Chloramphenicol	1502036-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-03	20
Euro OTC	Chloramphenicol	150203603	1
Caelo	Chloramphenicol	1502036-03	1
Caelo	Chloramphenicol	150203603	1
Fischer/ Noweda	Chloramphenicol	1502036-03	1
Caelo	Chloramphenicol	150528C	1
Caelo	Chloramphenicol	15358903	2
Caelo	Chloramphenicol	15358905	10
Phoe	Chloramphenicol	15358905	1
Caelo	Chloramphenicol	15358906	8
anzag	Chloramphenicol	15358907	1
Caelo	Chloramphenicol	15358907	2
Caelo	Chloramphenicol	15358908	4
Caelo	Chloramphenicol	15358909	4
Gehe	Chloramphenicol	15358909	1
Caelo	Chloramphenicol	15358912	5
phönix	Chloramphenicol	15358912	1
Caelo	Chloramphenicol	15358913	10
Finteler Apotheke	Chloramphenicol	15358913	1
Caelo	Chloramphenicol	15358914	8
Euro OTC	Chloramphenicol	15358914	1
GEHE	Chloramphenicol	15358914	1
Caelo	Chloramphenicol	1535896	1
Fagron	Chloramphenicol	15G14-B04-322516	1
Fagron	Chloramphenicol		2
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07	1
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07-326036	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloramphenicol	16/12-B07-332100	1
Euro OTC	Chloramphenicol	16020002-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-01	27
Caelo	Chloramphenicol	1602002-01	2
Fagron	Chloramphenicol	1602002-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-02	10
Northeast General / Gehe	Chloramphenicol	1602002-02	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-02	1
Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
GEHE	Chloramphenicol	160200202	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-03	18
Caelo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-04	1
Caelo	Chloramphenicol	16278009	1
Caelo	Chloramphenicol	16278602	1
Caelo	Chloramphenicol	16278608	4
GEHE	Chloramphenicol	16278608	1
Caelo	Chloramphenicol	16278609	2
Caelo	Chloramphenicol	16278609/180420CA	1
Caelo	Chloramphenicol	16358909	1
Caelo	Chloramphenicol	16278612	1
Fagron	Chloramphenicol	16I12-B07-326037	1
Phönix	Chloramphenicol	16i12-b07-327124	1
Fagron	Chloramphenicol	16I12-B07-326036	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-01	6
Caelo	Chloramphenicol	1704021-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	170402101	1
Gehe - Hedinger	Chloramphenicol	1704021-01	1
Noweda	Chloramphenicol	1704021-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-02	3
Fagron	Chloramphenicol	2111I-01259	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD24	1
Caelo	Chloramphenicol	43/AKD15	1
Caelo	Chloramphenicol	4412Q-01259	1
Fagron	Chloramphenicol	DY00911233	4
Euro OTC	Chloramphenicol	DY130525	1
AHDE 20.08.15	Chloramphenicol	DY00912128	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00912128	3
Fagron	Chloramphenicol	DY00912129	1
Caelo	Chloramphenicol	DY130525	2
Caelo	Chloramphenicol	310311	1
Euro OTC	Chloramphenicol	314Q1259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	T02-55/1407043-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1012013-01	2
Caelo	Chloramphenicol	9323807	1
Caelo	Chloramphenicol	10341703	1
Caelo	Chloramphenicol	10341707	1
Phönix	Chloramphenicol	10341710	1
Caelo	Chloramphenicol	10341711	2
Caelo	Chloramphenicol	10341717	1
Phönix	Chloramphenicol	10341716	1
Caelo	Chloramphenicol	11031402	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-01	2
Caelo	Chloramphenicol	1107002-01	1
Gehe	Chloramphenicol	1107002-02	2
ANZAG am 23.05.2012	Chloramphenicol	1107002-02	2
Euro OTC	Chloramphenicol	110700202	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Chloramphenicol	1137014	1
Caelo	Chloramphenicol	1137004	1
Caelo	Chloramphenicol	1137070	1
Caelo	Chloramphenicol	11370702	5
Caelo	Chloramphenicol	11370703	6
Caelo	Chloramphenicol	11370705	4
Anzag 15.11.2012	Chloramphenicol	11370705	1
Caelo	Chloramphenicol	11370707	2
Phönix Gotha	Chloramphenicol	11370711	1
Bombastus	Chloramphenicol	11370711	1
Anzag ek:2.98EUR 25.08.12	Chloramphenicol	11370711	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	11370711	1
Anzag, 24.10.2012	Chloramphenicol	11370711	2
Klenk	Chloramphenicol	11370711	1
Sanacorp	Chloramphenicol	11370711	1
Noweda	Chloramphenicol	11370712	1
Caelo	Chloramphenicol	11370713	3
Caelo	Chloramphenicol	11370714	2
Caelo	Chloramphenicol	11370715	1
Caelo	Chloramphenicol	11370716	5
Caelo	Chloramphenicol	11370717	2
Caelo	Chloramphenicol	1137714	1
Fagron	Chloramphenicol	11J14-N03	1
Fagron	Chloramphenicol	1202500003	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-01	9
Kehr	Chloramphenicol	1203012-01	1
Gehe	Chloramphenicol	1203012-01	1
Euro OCT	Chloramphenicol	1203012-02	2
Kehr	Chloramphenicol	1203012-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-12	1
Caelo	Chloramphenicol	12072606	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-01	11
Anzag 12.03.2013	Chloramphenicol	1209019-01	2
Gehe	Chloramphenicol	1209019-01	1
Gehe	Chloramphenicol	1209019-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	120901902	3
Alliance Health	Chloramphenicol	1209019-02	1
Sanacorp	Chloramphenicol	120901902	1
Caelo	Chloramphenicol	12101302	1
Caelo	Chloramphenicol	12248501	15
Phönix Gotha	Chloramphenicol	12248501	1
Phönix 11.03.13	Chloramphenicol	12248501	1
vdl	Chloramphenicol	12248501	1
Anzag 03.04.13 ek: 3,18EUR	Chloramphenicol	12248501	1
GEHE	Chloramphenicol	12248501	1
Sanacorp	Chloramphenicol	12248501	1
Caelo	Chloramphenicol	12248505	4
Caelo	Chloramphenicol	12248506	8
Caelo	Chloramphenicol	12248507	10
Sanacorp	Chloramphenicol	12248507	1
AHD	Chloramphenicol	12248507	1
Caelo	Chloramphenicol	12248509	14
Noweda	Chloramphenicol	12248509	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	123012-01	1
Phönix 11.11.2014	Chloramphenicol	12448509	1
Fagron	Chloramphenicol	12A11-N02	1
Noweda	Chloramphenicol	12B13-N06	1
Fagron	Chloramphenicol	12F01-N23	1
Fagron	Chloramphenicol	12G02-N01	11
Caelo	Chloramphenicol	12G02-N01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Chloramphenicol	12G02-N01	1
Caelo	Chloramphenicol	12g02n01	1
Fagron	Chloramphenicol	12L11-N06	10
Phönix	Chloramphenicol	1302024-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1302024-01	1
Anzag	Chloramphenicol	1302024-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1302024-02	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1302034-01	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-1	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-2	1
Euro OTC	Chloramphenicol		2
Caelo	Chloramphenicol	13080902	1
Phoenix	Chloramphenicol	13080903	1
Phönix	Chloramphenicol	13A11-N02	5
Fagron	Chloramphenicol	13A11N02	1
FARGON	Chloramphenicol	13a11-n02	1
ADH, 11.10.2013	Chloramphenicol	13A11-N02	1
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	1
Phönix	Chloramphenicol	1436907	1
Caelo	Chloramphenicol	20102012J1	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1509211259	1
Caelo	Chloramphenicol	28011401	1
Euro OTC	Chloramphenicol	2121211203012-0	1
Caelo	Chloramphenicol	3125204	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD23	1
Caelo	Chloramphenicol	4712Q-01259	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chloramphenicol	5615/12115211	1
Caelo	Chloramphenicol	70777297	1
Northeast Gen	Chloramphenicol	DY122127	1
Caelo	Chloramphenicol	DY00911233	1
Fagron	Chloramphenicol	11/14-N03	2
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-01	1
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-02	1
AHD	Chloramphenicol	12248509	1
Fragon	Chloramphenicol	12G02-N01	1
Fagron	Chloramphenicol	1G02N01	1
GEHE	Chloramphenicol	21022141/2	1

- 80 940 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 644 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	450	0	73 136
Typ B	0	355	0	169 463
Typ C	0	951	6	80 940

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,3099 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,3730 % (> 99,0596 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20777	20777	0,00	38,25
20787	22367	11,31	35,21
20807	22367	7,51	35,97
20813	20777	1,89	37,96
20822	20777	2,19	37,85
21701	21701	0,00	35,40
21752	22367	8,05	37,78
21910	22367	4,02	36,93
21988	21701	5,55	34,86
22367	22367	0,00	37,04

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorhexidindiacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20989-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetat; Chlorhexidinum aceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Chlorhexidindiacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac...	12142726	20989	40	1402685
Caelo	Chlorhexidindiac...	12142727	21041	40	20120711
Fagron	Chlorhexidindiac...	14I08-B02-306223	22280	40	20140922

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac...	154389	22456	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac...	15438914	22900	40	1704392
Fagron	Chlorhexidindiac...	15J02-B08-322916	22947	40	20151104
Caelo	Chlorhexidindiac...	15438913	23041	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac...	154389	23042	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac...	154389	23043	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac...	15438909	23044	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac...	154389	23048	40	20160309*
Fagron	Chlorhexidindiac...	14I08-B02-306223	22280SI	40	20140922

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 106 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 320 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.
- 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	Chlorhexidindiacetat	09113914	20141	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	14I08-B02-306223	22280 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	154389	22456 [†]	20
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	22946	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	22951	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	152610	23045	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	171858	23640	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	22947SI	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	22951SI	40

- 169498 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 353 Spektren von 201 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 80 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1072015C	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113904	3
keine Angabe	Chlorhexidindiacetat	11204402	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204406	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142725	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142726	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	9
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142727	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142734	12
Großhandel	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
GEHE	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177503	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1317021	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177001	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177002	14
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177002	2
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	13177002	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177007	19
Medichem S.A. ES/Noweda	Chlorhexidindiacetat	13177007	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177008	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13177008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177009	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177021	15
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177022	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177024	6
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287926	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261003	8
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	15261004	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261004	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261005	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261007	16
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261009	13
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261012	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261014	19
caesar	Chlorhexidindiacetat	15261014	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438902	5
Wepa/Wepa	Chlorhexidindiacetat	15438902	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438903	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438909	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438911	5
Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
phönix	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	2
Cordes/Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438914	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438917	7
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185802	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	160912CH	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185803	2
cealo	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185805	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185807	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185808	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185811	3
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17188504	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	1785805	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	180130CA/17185804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	23012015D	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	31032014B	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	7/AKD6	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat		1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113903	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	9113916	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154412	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154417	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154421	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154424	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154429	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	10154430	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1091139389	1
ANZAG am 15.05.2012	Chlorhexidindiacetat	11204401	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204401	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204405	1
Anzag 17.07.2012	Chlorhexidindiacetat	11204405	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204408	3
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	11204408	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142702	3
Fagron	Chlorhexidindiacetat	11L28N02	1
phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142704	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704	6
Caesar&loretz,Anzag	Chlorhexidindiacetat	12142704	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704ok	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142705	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142709	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142715	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142720	11
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142726	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142726	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177504	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177502	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177505	6
Großhandel	Chlorhexidindiacetat	12177505	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177510	10
Alliance Healthcare	Chlorhexidindiacetat	12177510	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1242720	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	123456	1
phönix	Chlorhexidindiacetat		1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	1-8991-1-01-01	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1602211263	1
Ceasar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	80104278	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	A-130037	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	91139389	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	Retest09113916	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	12177505	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	12C19-N02	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	12E14-N11	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142709	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1214726	1

- 81 544 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 748 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	73 106
Typ B	0	320	0	169 498
Typ C	0	346	7	81 544

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,0170 % (> 97,1671 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20989	20989	0,00	26,97
21041	20989	7,27	27,11
22280	20989	7,38	27,05
22456	22456	0,00	27,88
22900	22900	0,00	28,24
22947	20989	4,85	26,98
23041	23041	0,00	27,07
23042	23042	0,00	27,12
23043	23043	0,00	27,21
23044	23044	0,00	27,20
23048	23048	0,00	27,28

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorhexidindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20198-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindihydrochlorid; Chlorhexidini dihydrochloridum; Chlorhexidinum dihydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlorhexidindihy...	14A09-B03-290724	21225	40	AR-15-FG-012308-01
Fagron	Chlorhexidindihy...	16C11-B02-322510	23209	40	20160412
Fagron	Chlorhexidindihy...	16C11-B02-329881	23230	40	20160412

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chlorhexidindihydrochlorid*.
- 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
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	10B02-N06	20198	40
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-324203	22805	40

- 169 738 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorhexidindi-hydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlorhexidindi-hydrochlorid	14A09B03	1
Fagron	Chlorhexidindi-hydrochlorid	14A09-B03-293425	1

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindi-hydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorhexidindi-hydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	40	40	169 738
Typ C	0	1	1	81 895

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede 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
21225	21225	0,00	33,26
23209	21225	3,28	32,98
23230	21225	3,78	32,92

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chlorocresol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20185-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chlorocresol; Chlorocresolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Chlorocresol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512	40	20130828
Caelo	Chlorocresol	13275106	21513	40	20130828
Caelo	Chlorocresol	163378	23357	40	20170124*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.
- 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	Chlorocresol	09282613	20185	50
Caelo	Chlorocresol	1211107	21306	40
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512 [†]	20
Caelo	Chlorocresol	13275106	21513 [†]	20
Caelo	Chlorocresol	15114107	23411	40
Caelo	Chlorocresol	181360	24050	40

- 169 608 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 18 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	2041513	1
Caelo	Chlorocresol	12111013	3
Caelo	Chlorocresol	12111017	2
Caesar & Loretz GmbH	Chlorocresol	12111017	1
Caelo	Chlorocresol	13275117	1
Caelo	Chlorocresol	15114103	1
Caelo	Chlorocresol	4613M-01260	1
Caelo	Chlorocresol	10145239	4
Caelo	Chlorocresol	7061304	1
Caelo	Chlorocresol	23415422	1
Noweda	Chlorocresol	12111017	1
GEHE	Chlorocresol	10145219	1

- 81 879 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 823 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	185	25	169 608
Typ C	0	17	1	81 879

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	88,0952 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21512	23357	15,75	38,18
21513	23357	16,20	33,46
23357	23357	0,00	26,05

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlortetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20845-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlortetracyclinhydrochlorid; Aureomycin®; Chlortetracyclini hydrochloridum; Chlortetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	20845	40	1405318
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	21222	40	20121210

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1108051-02	21241	40	20111013
Fagron	Chlortetracyclin...	14J08-B07-307742	21877	40	20141029
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1604015	22541	40	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	07C27-N01	20119	40
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307742	21877 [†]	20
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	22975	40
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-329778	23571	30
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	24092	40

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

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

- 169648 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 183 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 50 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	11
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	14
Nachprüfung 2574	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Nachprüfung	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	3
Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13/11-N07	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13K26-N06	6
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	5
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Fiebig	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Sanacop	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	2
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-03	3
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300247	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14j08-b07-300247	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300249	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08B07300250	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300250	9
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303350	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303351	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	4
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307100	6
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08B07307100	3
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14j08-B07-307742	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307742	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J156-0002	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	8
EuRo/Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid		1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-326865	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-331443	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-336332	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	4/AKD6	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	4612Q-01155	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC11051038	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	2
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	9
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	8
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	3
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	12c16-n01	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Anzag: 07.09.12 ek:4.01	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Krieger	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-No1	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28-N09	7
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28N09	1
Alliance Healthcare	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12k30-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13111-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	27121306	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	5113I01155	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	2901009V-03	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	11K25-N13	1
EUro/AHD	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12h28-n09	1

- 81 714 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 779 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	170	0	169 648
Typ C	0	176	7	81 714

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,1749 % (> 94,5355 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20845	20845	0,00	31,12
21222	20845	6,61	33,24
21241	20845	7,04	31,80
21877	22541	6,89	30,38
22541	22541	0,00	26,68

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholesterol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20446-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cholesterol; Cholesterin; Cholesterinum; Cholesterolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Cholesterol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	21219	40	20131223
Caelo	Cholesterol	160444	22461	40	20160222*
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	22971	20	20151103
Caelo	Cholesterol	16044415	23760	40	1804387
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	23937	40	20170620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 406 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.
- 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
Fagron	Cholesterol	10315-N07	20446	40
Caelo	Cholesterol	11242104	20459	40
Fagron	Cholesterol	08L09-N01	20510	40
Caelo	Cholesterol	13148703	21310	40
Caelo	Cholesterol	160444	22461 [†]	20
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	22971 [†]	20
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	23522	40

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cholesterol	12248403	1
Fagron	Cholesterol	12I13-N02	2
Fagron	Cholesterol	13C25-N12	2
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40-289016	2
Fagron	Cholesterol	14B27-B05	1
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293548	2
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300830	1
Caelo	Cholesterol	15358801	5
Caelo	Cholesterol	15407101	2
Fagron	Cholesterol	15B09-B02-308259	3
Caelo	Cholesterol	15B09-B02-308259	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312377	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312378	1
Caelo	Cholesterol	15G31-B05-315337	2
Caelo	Cholesterol	15J23-B03	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-35337	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-320483	3
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331397	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11	1
Fagron	Cholesterol	10H24-N06	1
Fagron	Cholesterol	8J28-N10	1
Fagron	Cholesterol	11A17-N07	1
Caelo	Cholesterol	11242103	1
Fagron	Cholesterol	13G10-N11	3
Fagron	Cholesterol	2013U-01270	1
Caelo	Cholesterol	13148704	1
Caelo	Cholesterol	14122501	2
Caelo	Cholesterol	14208602	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02	1
Caelo	Cholesterol	15028303	1
Fagron	Cholesterol	15B09-B02	1
Caelo	Cholesterol	15407102	1
Caelo	Cholesterol	15G31-B05-312376	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-316721	1
Ebert-Jacobi	Cholesterol	16044408	1
Caelo	Cholesterol	16044408	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-343922	1
Fagron	Cholesterol		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cholesterol	12155605	1
Fagron	Cholesterol	12D02-N10	1
Caelo	Cholesterol	13056903	1
Phönix, 23.05.2013	Cholesterol	12155605	1
Caelo	Cholesterol	14027201	1
Fagron	Cholesterol	10B15-N07	1

- 81 831 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 789 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	73 406
Typ B	0	240	0	169 578
Typ C	0	62	4	81 831

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,9394 % (> 89,3939 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21219	23760	4,23	38,79
22461	22461	0,00	47,66
22971	23760	2,91	37,24
23760	23760	0,00	37,12
23937	23760	15,23	28,60

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cholinchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22639-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinchlorid; Cholinii chloridum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Cholinchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cholinchlorid	162092	22639	40	20160801*
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22663	40	20141002
Caelo	Cholinchlorid	16209209	23582	40	20160801

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*.
- 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	Cholinchlorid	14273819	22734	40
Caelo	Cholinchlorid	172053	23618	30
Caelo	Cholinchlorid	181082	24264	40

- 169 708 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 *Cholinchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	110	0	169 708
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22639	22639	0,00	105,32
22663	22639	12,03	105,33
23582	22639	8,33	105,58

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cholinhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20719-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinii hydrogentartras; Cholinium bitartaricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Cholinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1603044	22549	40	20160429*
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1607020	22689	40	20160808*
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1603044-01	23010	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	1702005	23130	40	20170307*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.
- 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. Behr	Cholinhydrogentartrat	WE-11030077-01	20427	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	L1208016-01	20719	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	L1208016-02	21242	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	23101	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023	23610	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022	23903	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1802008	23958	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

zierbar 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1303021-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1309023-01	3
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1405017-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1501024-01	3
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1607020-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	L1208016-01	1

- 81 882 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	239	41	169 538
Typ C	0	15	0	81 882

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	85,3571 % (> 84,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22549	22549	0,00	57,72
22689	22689	0,00	57,47
23010	22549	2,50	57,67
23130	23130	0,00	52,77

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciclopirox-Olamin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20601-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Aminoethanolum Cicloproxi; Ciclopirox olaminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Ciclopirox-Olamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	21218	40	20130117
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	21298	40	AR-15-FG-016214-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655	40	AR-15-FG-014857-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964	40	1608170
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991	40	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011	40	20151201
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108	40	20160907
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI	40	AR-15-FG-014857-01
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI	40	1608170
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI	40	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011SI	40	20151201

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 146 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 560 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.
- 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	Ciclopirox-Olamin	zu erfassen	20558	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	20585	40
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040904	20601	40
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	20648	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594	60
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655 [†]	20
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964 [†]	20
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969	40
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102	24280	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594SI	60
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI [†]	20
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI [†]	20
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI [†]	20
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969SI	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108SI	40

- 169 258 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 102 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.
- 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	Ciclopirox-Olamin	13343201	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343205	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343203	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343207	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343208	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147403	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147405	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378801	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378802	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378804	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378805	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378806	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378810	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302339	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M05	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
Gehe	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364402	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364401	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364404	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364405	2
GEHE	Ciclopirox-Olamin	15364405	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364407	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364412	2
Phoenix	Ciclopirox-Olamin	15364412	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-337355	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118801	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118802	1
Sanacorp	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118806	8
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118808	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	10L09-N03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11H03-N02	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11h03-n02	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040903	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12040911	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040911	2
Cael	Ciclopirox-Olamin	12040911	2
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12D26-N10	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12G12-N09	3
Kehr	Ciclopirox-Olamin	12G12-N09	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343202	1
Phönix	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	G711016	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1

- 81 795 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 784 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	73 146
Typ B	0	477	83	169 258
Typ C	0	93	9	81 795

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	85,1786 % (> 84,6429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,1765 % (> 88,2353 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21218	21964	8,45	66,65
21298	21298	0,00	65,32
21655	21655	0,00	64,41
21964	21964	0,00	63,33
21991	21298	4,52	63,87
23011	21298	6,60	68,63
23108	21964	5,28	65,76

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ciclosporin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20941-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ciclosporin; Ciclosporinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ciclosporin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	20941	40	1402057
Caelo	Ciclosporin	12317707	21082	40	20121119
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474	40	1412541
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475	40	20130613
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671	40	1508429

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.
- 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
Fagron	Ciclosporin	10F22-N01	20232	40
Fagron	Ciclosporin	10G07-N03	20281	40
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474 [†]	20
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475 [†]	20
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671 [†]	20
Caelo	Ciclosporin	15278907	22966	40
Fagron	Ciclosporin	16C09-B02-325955	23521	30
Caelo	Ciclosporin	171583	23669	30

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 151 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciclosporin	10J18-N06	1
Caelo	Ciclosporin	13148604	1
Caelo	Ciclosporin	13148606	7
Caelo	Ciclosporin	13346803	5
Caelo	Ciclosporin	13346808	1
Fagron	Ciclosporin	13414038	5
Fagron	Ciclosporin	13414092	3
Fagron	Ciclosporin	13A28-N04	5
Fagron	Ciclosporin	13B19-N02	3
Fagron	Ciclosporin	13B19N02	2
Caelo	Ciclosporin	13D26-N07	4
VDL	Ciclosporin	13D26-N07	1
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	9
Fagron	Ciclosporin	13H19-N09	4
Fagron	Ciclosporin	13H19N09	1
Fagron	Ciclosporin	14/18-B02-300180	1
Caelo	Ciclosporin	14199104	4
Fagron	Ciclosporin	14A15-N01	5
Fagron	Ciclosporin	14718-b02-300180	1
Fagron	Ciclosporin	14a15-n01	1
Concord Biotech Ltd./ N...	Ciclosporin	14G22-B02-296891	1
Fagron	Ciclosporin	14G22-B02-296891	8
Caelo	Ciclosporin	15049703	5
Caelo	Ciclosporin	15278901	3
Caelo	Ciclosporin	15278902	2
Caelo	Ciclosporin	15278903	1
Caelo	Ciclosporin	15278904	3
Caelo	Ciclosporin	15278913	1
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05	2
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-307217	2
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-308853	5
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-316270	2
Fagron	Ciclosporin	15F29B14316270	1
Fagron	Ciclosporin	16121401	1
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14-316270	1
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-325654	1
Caelo	Ciclosporin	17158306	1
Caelo	Ciclosporin	29689114C22B02	1
Fagron	Ciclosporin	1103531	2
Fagron	Ciclosporin	11K17-N13	1
Fagron	Ciclosporin	1110532	1
Caelo	Ciclosporin	12165603	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclosporin	12165602	3
Caelo	Ciclosporin	123117702	1
Caelo	Ciclosporin	12317702	6
Caelo	Ciclosporin	12317707	4
Caelo	Ciclosporin	12317703	1
Fagron	Ciclosporin	12E31-N02	9
Caelo	Ciclosporin	12E31-N02	1
phönix 22.01.2013	Ciclosporin	12E31-N02	2
Caelo	Ciclosporin	13031303	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-n04	1
Anzag 23.03.13	Ciclosporin	13A28-N04	1
Caelo	Ciclosporin	13A28-N04	4
Phönix	Ciclosporin	13D26-N07	1
Fargon	Ciclosporin	13D26-No7	1
Caelo	Ciclosporin	19011301	1
Fagron	Ciclosporin	25051302	1
Caelo	Ciclosporin	14A15-No1	1
Fagron	Ciclosporin	13d026N07	1

- 81 746 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 781 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	198	42	169 578
Typ C	0	121	30	81 746

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	82,5000 % (> 81,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	80,1325 % (> 78,1457 %)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20941	20941	0,00	22,52
21082	21474	10,26	22,64
21474	21474	0,00	20,69
21475	21474	2,08	20,80
21671	21671	0,00	22,98

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciprofloxacinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20945-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciprofloxacinhydrochlorid; Ciprofloxacin hydrochloridum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciprofloxacinhyd...	12B08-N03	20945	40	1401421
Fagron	Ciprofloxacinhyd...	14B25-B02	21254	40	20140324

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	22755	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	23568	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	16B17-B05-341882	23938	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	17K09-B02-345976	23991	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14/15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	13F13-N03	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291-783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	7	0	81 890

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20945	20945	0,00	45,73
21254	20945	5,35	47,75

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure, wasserfreie
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20019-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure, wasserfreie; Acidum citricum anhydricum; Wasserfreie Citronensäure; Wasserfreie Zitronensäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Citronensäure, wasserfreie* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure, w...	11380204	20682	40	20120127
Caelo	Citronensäure, w...	12043112	20683	40	20120229

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Citronensäure, w...	12F18-N03	20706	40	20120628
Fagron	Citronensäure, w...	13G24-N13	20913	40	20130827
Caelo	Citronensäure, w...	13396502	21455	40	20140110
Caelo	Citronensäure, w...	13243213	21487	40	20130821
Caelo	Citronensäure, w...	160386	22463	40	20160315*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 490 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	91584259	20019	70
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396502	21455 [†]	20
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	160386	22463 [†]	20
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	160387	22478	60
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	162086	22620	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	162154	22622	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	171627	23303	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	171626	23421	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	171626	23648	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	171627	23677	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	180976	24034	40
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	181292	24232	40

- 169 328 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1573 Spektren von 383 *Apo-Ident*-Kunden aus 419 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 407 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	10182420	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie		4
VDL 16.03.15; 2,54EUR	Citronensäure, wasserfreie	13243201	2
VDL;23.6.14; 2.49EUR	Citronensäure, wasserfreie	13243213	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175403	20
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243201	19
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243213	23
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243214	17
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243216	13
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243218	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243219	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243224	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243229	1
Sanacorb;20.04.15; 7,45EUR	Citronensäure, wasserfreie	1375410	1
Bombastus	Citronensäure, wasserfreie	13396502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396506	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291519	5
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	13396515	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396515	5
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291522	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186312	14
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293890	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063213	21

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	Citronensäure, wasserfreie	15063204	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063003	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1506204	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15087903	16
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16004701	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16004702	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16004705	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038607	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208608	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16004706	13
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038708	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038704	10
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18025702	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-01	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17162601	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18025801	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18097603	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182420	1
Holdermann	Citronensäure, wasserfreie	1011047-03	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380204	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1155609	2
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	11F29-N03	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1155609	15
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1408011-02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	10
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156824	12
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043105	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043111	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12b01-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050617	13
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	23
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050623-3376319052	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	12156824	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	6
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04N04	1
EuRho/Phönix	Citronensäure, wasserfreie	L1304042-01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1072015B	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	100614d	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11178303	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380217	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1156158	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1172673	5
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24N022869/4250	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11H30-N05	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156811	13
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156832	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175708	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175711	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175716	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175718	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12353613	1
Caesar/Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	2
Klenk	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050606	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13031502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050610	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050611	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050622	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13061502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1317504	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175404	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175405	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175406	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175409	23
anzag	Citronensäure, wasserfreie	13175409	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175410	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175411	12
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175426	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243005	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13242225	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure, wasserfreie	13243201	1
Fiebig	Citronensäure, wasserfreie	13243201	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243202	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243208	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243210	9
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	13243213	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	13243214	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure, wasserfreie	13243214	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	13243216	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243217	7
GEHE 02.07.2014	Citronensäure, wasserfreie	13243217	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243220	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243221	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243222	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243225	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396502	4
AHD	Citronensäure, wasserfreie	13396502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396504	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396505	2
sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	13396505	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	15
Phoenix 07.04.2014	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N040049-100	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13D29-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13D29N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12-N01	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12-N08	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G04-N05	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13G24N13	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N24	12
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N240029/900	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N240739/900	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13H22-N09	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13k18b34288373	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288371	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288371TEST	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288372	7
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13k18-B34-288372	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288372	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288373	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291071	4
Großhandel	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291072	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291072	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291520	6
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18B34291520	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291520	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291521	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13k18-b34-291522	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291522	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13k18-b34-291522	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291523	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291523	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-293871	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L05-B02-296246	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L05-B02-309050	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L18-B39-289347	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14041506	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14071501	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186301	19
Caelo/Gehe	Citronensäure, wasserfreie	14186301	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186302	12
Phönix	Citronensäure, wasserfreie	14186312	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186313	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14186314	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14b06-b07-293872	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07293872	1
Gehe Kassel, 22.05.2015	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293872	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293872	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293873	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-293875	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E06-B07-29389	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293874	10
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-b09-293876	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293876	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04B09293876	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04B09296361	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04-302816	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044901	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044902	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15044902	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044903	5
Caelo/Gehe	Citronensäure, wasserfreie	15044903	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044904	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15044905	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063001	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Citronensäure, wasserfreie	15063003	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure, wasserfreie	15063003	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063006	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063202	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063203	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063205	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063206	15
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063211	3
AHD	Citronensäure, wasserfreie	15063218	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15087510	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15087902	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15124301	10
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15088016	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15124303	2
Caesar&Loretz GmbH,16.0...	Citronensäure, wasserfreie	16004706	1
phönix	Citronensäure, wasserfreie	16038604	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	16072014B	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208607	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1604701	1
phönix	Citronensäure, wasserfreie	16208608	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208614	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18091409	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1714Q1024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	28051401	1
Phönix	Citronensäure, wasserfreie	43/AKD13	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	41/AKD4	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	42/AKD1	1
Fischar	Citronensäure, wasserfreie	6493071	1
Fischar/Noweda	Citronensäure, wasserfreie	6493051	1
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure, wasserfreie	6494061	6
Otto Fischer / Sana	Citronensäure, wasserfreie	6493071	1
Phoenix 07.04.2014	Citronensäure, wasserfreie	700309-0003	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-0003	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	702260	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	7808	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-02	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1408011-01	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1503027-01	1
EuRho	Citronensäure, wasserfreie	L1503027-02	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1503027-02	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1508013-01	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1015U-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1181765	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1396505	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13L05B02296247	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293876	1
Gehe/Fragon	Citronensäure, wasserfreie	14G04B09293876	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14G04B09293877	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293877	5
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-309707	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-309836	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04-302815	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04-302815	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14k05-b04-302816	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14K05-B04-302817	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1501-B06-324348	1
Jenne	Citronensäure, wasserfreie	15063002	1
Ebert & Jacobi 12.07...	Citronensäure, wasserfreie	1506214	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	15063203	1
SanacorpWE:15.02.2017 ...	Citronensäure, wasserfreie	15063203	1
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure, wasserfreie	15063213	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063214	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063217	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15063218	9
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	15087902	2
Caesar & Loretz/Noweda	Citronensäure, wasserfreie	15087904	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15088008	1
12.12.2016 Phoenix 4,59EUR	Citronensäure, wasserfreie	15088008	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15088017	2
Phoenix 12.12.2016 4,59EUR	Citronensäure, wasserfreie	1508808	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1516Q-01024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15G16-B01	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15G16B01	1
Fragron/Noweda	Citronensäure, wasserfreie	15G16-B01-330449	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15G16-B01-330449	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15G16-B01-330450	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15G16B01330450	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	16004701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Lorenz GmbH	Citronensäure, wasserfreie	16004706	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038602	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038603	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038604	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038606	10
Krieger	Citronensäure, wasserfreie	16038606	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038608	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038613	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038614	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038621	9
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038622	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038701	1
Caelo/AHD	Citronensäure, wasserfreie	16038704	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038707	9
SanacorpWE:30.01.2017 ...	Citronensäure, wasserfreie	16038707	1
Caesar&Loretz	Citronensäure, wasserfreie	16038709	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038709	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038712	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038713	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	160607AC	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208405	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208605	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208606	9
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	16208606	3
GEHE	Citronensäure, wasserfreie	16208606	1
Ebert-Jacobi	Citronensäure, wasserfreie	16208607	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	16208607	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208610	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208612	3
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	16208614	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16208613	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16215403	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16215409	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16215408	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	16345104	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	170607C/16208605	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17161601	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17162602	1
Caelo/Noweda	Citronensäure, wasserfreie	17162701	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17162604	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17162701	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17162702	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17329503	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17329511	1
AHD	Citronensäure, wasserfreie	17329511	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	17E15-B04	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	17E15-B04-347169	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18025701	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18025704	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	18025802	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	21531	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	330449	1
Fischar	Citronensäure, wasserfreie	649061	2
fishar	Citronensäure, wasserfreie	6494061	1
Otto Fischar	Citronensäure, wasserfreie	6494061	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie		1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1604061-02	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1609021-01	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1609021-02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	UJ501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	xxxx	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	xxxxxx	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1081203	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	2071303	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	214U-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	9158408	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	9199105	1
Anzag	Citronensäure, wasserfreie	10049712	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	713I-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10049716	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10109202	1
Anzag	Citronensäure, wasserfreie	10049713	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	1011047-01	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	1011047-02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1011047-03	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	1011047-03	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	10G21-N05	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11011310	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11025514	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182417	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182419	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11066806	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11041410	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11066805	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126901	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126904	1
Anzag am 04.06.2012	Citronensäure, wasserfreie	11126901	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126909	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126911	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159801	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159816	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159817	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159821	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159824	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11189817	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1126909	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1137408	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	113802013	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380206	1
Post-Apotheke	Citronensäure, wasserfreie	11380207	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380212	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380208	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380213	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380215	5
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	1141364	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1141664	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1151608	3
Gehe 04.04.2013	Citronensäure, wasserfreie	1155609	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure, wasserfreie	1155609	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1181765	2
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure, wasserfreie	1156158	1
GEHE	Citronensäure, wasserfreie	11B11-N16	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1172673	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11B11-N16	1
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	3
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	6
Anzag 15.09.2012	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	11F29-N03	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11F29-N03	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	1
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K07N01	1
Anzag, 19.12.2012	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11K11-N02	1
ANZAG am 12.06.2012	Citronensäure, wasserfreie	12043104	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K11-N02	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043101	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12043105	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12043110	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043109	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043110	3
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	12043111	1
Kehr	Citronensäure, wasserfreie	12043112	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043112	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043113	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043114	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043118	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043120	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043123	9
Alliance Healthcare	Citronensäure, wasserfreie	12043123	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043124	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156801	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156803	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156804	4
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	12156811	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156812	4
Finze	Citronensäure, wasserfreie	12156812	2
Caesar & Loretz/ Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12156812	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156822	8
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156823	5
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	12156823	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156830	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	12156832	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	1216832	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	121568704	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175709	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12801-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12A20-N03	1
Phoenix 13.02.13	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	2
Krömpke	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	2
Fargon	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	1
Großhandel	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01N01	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N012028/6000	1
Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	12b01-N01	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N011973/6000	1
Gehe	Citronensäure, wasserfreie		1
Fargon	Citronensäure, wasserfreie	12B01-NN01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-No1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12F06-M06	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12F06-M06	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050601	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	13050601	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Citronensäure, wasserfreie	13050601	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050604	15
A.H. 08.06.13 ek: 6,92EUR	Citronensäure, wasserfreie	13050604	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	13050604	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050607	10
AHD	Citronensäure, wasserfreie	13050607	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	13050609	1
Caesar/Lorenz	Citronensäure, wasserfreie	13050610	1
10; 26.06.2013	Citronensäure, wasserfreie	13050611	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050613	16
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050614	8
Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	13050614	1
20; 10.07.2013	Citronensäure, wasserfreie	13050617	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050618	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050621	2
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	13050621	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050623	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050624	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1305601	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13157404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175402	3
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	13175403	1
Gehe	Citronensäure, wasserfreie	13175404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175414	2
Caesar&lorenz,Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	13243201	1
Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	13243202	1
Hustadt Apotheke	Citronensäure, wasserfreie	1350601	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13804-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1380208	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13804-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A-04-N04	2
Phönix	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-No4	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13B04-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N13	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N13	5
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34	1
Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288372	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291072	1
	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291523	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15214301	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1601311024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17071301	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	19041304	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	19041305	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1913A-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	20060912-3	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	26082013B	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	20071203	1
Fargon/Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie		1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	20151112-1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	4810E-01024	1
Otto Fischer GmbH	Citronensäure, wasserfreie	6492061	1
ALLIANCE HEALTHCARE/FIS...	Citronensäure, wasserfreie	6492061	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-001	1
GEHE	Citronensäure, wasserfreie	700309-0003	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	A-040513-1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-0006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	CH12043112	1
Eu Rho	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-01	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-02	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie		1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L130404201	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	L130404202	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1304042-02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	probe	1
Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	1172673	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K11-N020444/1975	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12175711	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	133243218	1
Alliance Health 03.06.2...	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34291522	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	1406014-02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14E-06-B07-293890	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	14g04-b09293877	1
Fragon/Phoenix	Citronensäure, wasserfreie	14G04-B09-293976	1
Lamotte	Citronensäure, wasserfreie	15063213	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	15091401	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1512402	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	15G16b01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	16038710	2
Cordes/Noweda	Citronensäure, wasserfreie	16208607	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17162603	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	17329502	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	24021502	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	40/AKD2	1
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure, wasserfreie	6496051	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380205	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	261BE-01024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	10G21-N05	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11178304	1
Phönix	Citronensäure, wasserfreie	1155609	1
GEHE	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043119	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156818	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156827	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N012125/6000	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12B01No1	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	13050604	1
Phönix Gotha	Citronensäure, wasserfreie	13050618	1
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	13175410	1
fargon	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N040019/4900	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12N01	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	22031401	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	26111301	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	27091304	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	27091303	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	28021404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	28021405	1
Audor Pharma	Citronensäure, wasserfreie	PA201	1

- 80 324 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 420 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Citronensäure, wasserfreie* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure, wasserfreie* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	487	3	169 328
Typ C	0	1557	16	80 324

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,3878 % (> 98,7755 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,9828 % (> 98,7921 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20682	22463	12,63	36,18
20683	22463	4,34	37,59
20706	22463	12,96	36,45
20913	22463	5,93	36,25
21455	22463	12,51	37,92
21487	22463	4,81	40,88
22463	22463	0,00	37,97

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20012-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure-Monohydrat; Acidum citricum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Citronensäure-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Citronensäure-Mo...	12D26-N02	20926	40	20120515
Caelo	Citronensäure-Mo...	15185301	22340	40	20150708
Caelo	Citronensäure-Mo...	161865	22617	40	20160706*
Caelo	Citronensäure-Mo...	17085602	23409	40	20170410
Caelo	Citronensäure-Mo...	181305	24222	40	20180606*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- 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	Citronensäure-Monohydrat	82803249	20012	30
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	22340 [†]	20
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	23298	40
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	23457	40
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	23458	40

- 169 648 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 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.

- 197 Spektren von 67 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069105	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069103	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069125	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069133	7
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311807	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087512	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185317	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185304	12
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	P135/14	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069104	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125907	7
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069113	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125937	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069110	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069124	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069111	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069128	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069130	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069129	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038401	9
Sanacaorp	Citronensäure-Monohydrat	14038401	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038403	7
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311808	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311812	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311813	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087502	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087509	8
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087510	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185302	9
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	2515Q-02959	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	287593	1
Krieger	Citronensäure-Monohydrat	613001-1-P	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185309	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185314	3
Ebert 17.08.16	Citronensäure-Monohydrat	15185314	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185316	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185321	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186501	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186502	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085602	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085603	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085607	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329807	1
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	2
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309344	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309650	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	70620101	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	259437	1
VDL	Citronensäure-Monohydrat	263669	1
Purren Apotheke	Citronensäure-Monohydrat	10111503	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11041413	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208130	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208132	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208133	4
Krämer&Martin	Citronensäure-Monohydrat	11742009053020	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125904	3
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	11K01-N05	1
Caesar &Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	12125937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125938	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215907	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1212937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215911	1
Sanacorp	Citronensäure-Monohydrat	1215937	1
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	12D26-N02	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069106	3
Fiebig28.08.13 EK6,60	Citronensäure-Monohydrat	13069111	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069126	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1306915	1
Azelis	Citronensäure-Monohydrat	TH4120517	1

- 81 700 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 765 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Citronensäure-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	170	0	169 648
Typ C	0	180	17	81 700

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,3706 % (> 89,8477 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20926	22617	11,83	54,49
22340	22617	4,28	53,52
22617	22617	0,00	53,49
23409	22617	11,52	55,02
24222	24222	0,00	46,29

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Citrullin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21095-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Citrullin; Citrullinum; L-Citrullin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Citrullin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Citrullin	1310015-01	21095	40	20131120
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565	40	1411031
Euro OTC	Citrullin	1506014	21828	40	20150624*
Euro OTC	Citrullin	1604038	22560	40	20160523*
Euro OTC	Citrullin	1703036	23175	40	20170418*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 239 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.
- 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
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565 [†]	19
Euro OTC	Citrullin	1506014	21828 [†]	20
Euro OTC	Citrullin	1609013	22866	40
Euro OTC	Citrullin	1707003	23538	40
Fagron	Citrullin	16D11-B02-326797	23567	40
Euro OTC	Citrullin	1710039	23913	40
Euro OTC	Citrullin	1805028	24117	40

- 169 579 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gall-Pharma GmbH/Noweda	Citrullin		1
Euro OTC	Citrullin	16040038-01	1
Euro OTC	Citrullin	L1506014-01	1
Gall-Pharma GmbH	Citrullin		1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	239	0	169 579
Typ C	0	4	0	81 893

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,4895 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21095	21565	9,64	50,61
21565	21565	0,00	49,03
21828	21828	0,00	48,23
22560	22560	0,00	46,42
23175	23175	0,00	47,19

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21063-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat; Clindamycini phosphas; Clindamycinum phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycin-2-di...	13166605	21063	40	1403485
Caelo	Clindamycin-2-di...	13166605	21116	40	20130624
Caelo	Clindamycin-2-di...	15435801	22312	40	AR-16-FG-009129-01
Caelo	Clindamycin-2-di...	163265	23055	40	20161214*
Caelo	Clindamycin-2-di...	16326504	23586	40	AR-17-FG-022557-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- 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	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	21798	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	15435801	22312 [†]	20
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	172964	24047	40
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	21798SI	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	15435801	22312SI	60
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	163265	23055SI	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos...	14257305	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	172	108	169 538
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	61,4286 % (> 60,3571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21063	21063	0,00	23,77
21116	21063	5,49	23,93
22312	22312	0,00	26,55
23055	23055	0,00	22,01
23586	23586	0,00	25,94

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clindamycinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20214-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycinhydrochlorid; Clindamycin HCl; Clindamycini hydrochloridum; Clindamycinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<i>Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<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 *Clindamycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1111058-01	20757	80	20120516
Fagron	Clindamycinhydro...	13G24-N09	21224	40	1412075

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1511004	21996	40	20151123*
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1510038	22224	40	20151120*
Caelo	Clindamycinhydro...	15392809	22958	40	20151204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 312 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019-01	20214	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	21239	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004	21996 [†]	20
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038	22224 [†]	20
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392817	23245	40
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	23264	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	153928	23365	32
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	172093	23681	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013	23769	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.

- 169 506 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 208 Spektren von 86 *Apo-Ident*-Kunden aus 96 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 93 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	4988149	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	813M-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	7
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	111105803	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	130709X8	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	7
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	11
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13j03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03B02288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288654	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288655	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	12
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	2
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104101	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-02	6
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104102	3
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1401041-02	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401401-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14D23-B03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304995	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304996	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-309851	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	14K04B05309851	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-313090	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	150901B	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510030-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	15
Euro/Gehe16.03.16	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	1
Eurho/Noweda	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	151003801	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-02	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	11
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	151100401	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392803	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392802	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392804	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392805	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392815	2
phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392820	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-313089	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-311886	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314064	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314066	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318787	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318786	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318788	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1600324C	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	2
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-321002	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-323321	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325087	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-321572	1
Cealo/AHD	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-325089	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328260	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-332107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334345	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	171001301	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	25071401	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	2714Q-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	4
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	700168	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003WS13091401	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	SCHE1107035	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid		1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	T03-05/1401041-01	1
Großhandel	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Europharm/Otto	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Cealo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-02	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	1
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	11L20-No5	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14D23-B03-295477	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix 19.08.2010	Clindamycinhydrochlorid	2908019-01phoen	1
Noweda	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	111158-01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11E12-N02	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19-N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12F19-N07	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	130402X5	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13a22-n01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13C15-N06	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	1
Fragon	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304997	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06B12-310472	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-316671	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	700168-0002	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	7BS64T1J0023	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003-WS10100301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	P-003-WS10100301	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19N06	1

- 81 689 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 739 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	291	21	169 506
Typ C	0	192	16	81 689

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,2692 % (> 92,3077 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,3077 % (> 90,8654 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20757	21996	3,15	25,42
21224	21224	0,00	21,87
21996	21996	0,00	23,36
22224	22224	0,00	23,90
22958	21224	2,69	23,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clioquinol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20095-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clioquinol; Clioquinolum; Jodochloroxychinolinum; Vioform®

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Clioquinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clioquinol	11304120	20895	40	20111208
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	21236	40	20131028
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	21246	40	AR-15-FG-009542-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913	40	20140926
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944	40	20151009*
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972	40	20140926
Caelo	Clioquinol	163072	23047	40	20161202*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clioquinol*.
- 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	Clioquinol	13114413	21308	40
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913 [†]	20
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944 [†]	20
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972 [†]	20
Caelo	Clioquinol	16307206	22960	40
Euro OTC	Clioquinol	1612020	22985	40
Caelo	Clioquinol	172046	23633	30

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

- 169608 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 661 Spektren von 275 *Apo-Ident*-Kunden aus 180 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 171 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	3041409	1
Caelo	Clioquinol	5031302	1
Euro OTC	Clioquinol	2195137	1
Fagron	Clioquinol	7D20-N03	1
Noweda	Clioquinol	10057206	1
Fagron	Clioquinol	10341601	2
Fagron	Clioquinol	1005090024	1
Caelo	Clioquinol	10341601	2
Caelo	Clioquinol	10341605	4
Caelo	Clioquinol	10341608	2
Gehe	Clioquinol	1102022-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1102022-01	2
Euro OTC	Clioquinol	1102022-02	3
Phönix	Clioquinol	1102022-02	4
Caelo	Clioquinol	1130312	1
Caelo	Clioquinol	11304102	9
Erika Apotheke	Clioquinol	11304102	1
Caelo	Clioquinol	11304103	2
Caelo	Clioquinol	11304105	5
Caelo	Clioquinol	11304107	6
Noweda	Clioquinol	11304107	1
Caelo	Clioquinol	11304109	3
Caelo	Clioquinol	11304111	3
Sanacorp	Clioquinol	11304111	1
Noweda	Clioquinol	11304111	1
Caelo	Clioquinol	11304112	7
Noweda	Clioquinol	11304112	1
Fagron	Clioquinol	11304112	1
Caelo	Clioquinol	11304113	4
Caelo	Clioquinol	11304116	4
Caelo	Clioquinol	11304117	12
Caelo	Clioquinol	11304119	4
Phoenix	Clioquinol	11304119	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	11304120	15
Alliance Health 21.10.2...	Clioquinol	11304120	1
Fagron	Clioquinol	11304120	1
Caelo	Clioquinol	11304124	13
Phönix Gotha	Clioquinol	11304124	1
Sanacorp	Clioquinol	11304124	1
Caelo	Clioquinol	11B11-N19	1
Fagron	Clioquinol	11G20-N09	3
Großhandel	Clioquinol	11G20-N09	1
Fagron	Clioquinol	11K21N18	1
Fagron	Clioquinol	11K21-N18	4
Caelo	Clioquinol	1201034-01	1
Noweda	Clioquinol	120103401	1
Euro OTC	Clioquinol	1201034-01	8
Anzag am 27.12.12	Clioquinol	1201034-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1201034-02	9
Phönix	Clioquinol	1201034-02	1
Noweda	Clioquinol	1201034-02	2
Gehe 09.04.2013	Clioquinol	1201034-02	2
EuRho	Clioquinol	1201034-02	1
Caelo	Clioquinol	1201034-02	2
Fagron	Clioquinol	1205110014	1
Euro OTC	Clioquinol	121034-02	1
Caelo	Clioquinol	1214I02562	1
Euro OTC	Clioquinol	1213A-02562	1
Fagron	Clioquinol	12F20-N05	5
Fagron	Clioquinol	12D02-N11	1
Caelo	Clioquinol	12F20-N05	1
Fagron	Clioquinol	12L04-N08	7
Anzag	Clioquinol	12L04-N08	1
Caelo	Clioquinol	12L04-N08	2
Großhandel	Clioquinol	12L04-N08	1
Fargron	Clioquinol	12L04-N08	1
Fagron	Clioquinol	13/26-N15	3
Euro OTC	Clioquinol	13010104-03	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014-01	3
Euro OTC	Clioquinol	1301014-02	5
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-02	1
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-03	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014-0Z	1
Euro OTC	Clioquinol	1303009-02	1
Cealo/Sanacorp	Clioquinol	1309009-01	1
Fagron	Clioquinol	1305120028	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-01	7
Noweda	Clioquinol	1309009-01	1
Fagron	Clioquinol	1309009-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	10
Euro OTC	Clioquinol	130900902	1
Caelo	Clioquinol	1309009-02	1
EuRho	Clioquinol	1309009-02	1
Phönix	Clioquinol	1309009-02	1
Caelo	Clioquinol	13114404	3
Euro OTC	Clioquinol	1309009-03	1
Caelo	Clioquinol	13114406	1
Phoenix	Clioquinol	13114408	2
Caelo	Clioquinol	13114408	4
Caelo	Clioquinol	13114410	3
Caelo	Clioquinol	13114413	11
Synthexim/Phoenix	Clioquinol	13114415	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114415	3
Caelo	Clioquinol	13114417	7
Fagron	Clioquinol	13114417	1
Phoenix	Clioquinol	13114417	1
Phönix	Clioquinol	13114417	1
Caelo	Clioquinol	13114418	7
GEHE 04.08.2014	Clioquinol	13114418	1
anzag	Clioquinol	13114418	1
Caelo	Clioquinol	13114421	1
Noweda 30.09.2014	Clioquinol	13114422	1
Caelo	Clioquinol	13114422	9
Sanacorp	Clioquinol	13114422	1
Caelo	Clioquinol	13114423	13
Caelo	Clioquinol	13114424	13
Fagron	Clioquinol	13114424	1
Caelo	Clioquinol	13114427	4
Fagron	Clioquinol	1326-N15	3
Caelo	Clioquinol	13A29-N07	1
Fagron	Clioquinol	13A29-N07	8
Fagron	Clioquinol	13D15-N01	9
Großhandel	Clioquinol	13D15-N01	2
Fagron	Clioquinol	13DS15-N01	1
Caelo	Clioquinol	13F12-N20	1
Fagron	Clioquinol	13F12-N20	3
Großhandel	Clioquinol	13F12-N20	1
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	6
Fagron	Clioquinol	13I26N15	1
Fagron	Clioquinol	13F12-N200463480	1
Caelo	Clioquinol	13I26-N15	1
Nachprüfung	Clioquinol	13L26-N15	2
Unisan	Clioquinol	14/11-B03	1
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-300049	5
Fagron	Clioquinol		1
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-309048	1
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	14/11-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	1405080031	1
Caelo	Clioquinol	14/-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	1405080036	1
Caelo	Clioquinol	14/11-BG03-309181	1
Euro OTC	Clioquinol	1409031-01	8
Fagron	Clioquinol	14052014C	1
Euro OTC	Clioquinol	14090131-02	1
Euro OTC	Clioquinol	140903101	1
Fiebig	Clioquinol	1409031-02	2
Euro OTC	Clioquinol	1409031-02	11
Fagron	Clioquinol	1411-B03-300049	2
Fagron	Clioquinol	1411B03300049	1
Caelo	Clioquinol	14353120	1
Caelo	Clioquinol	14359102	7
Noweda	Clioquinol	14359103	1
Caelo	Clioquinol	14359103	10
Cael Sanacorp 05.02.2016	Clioquinol	14359103	1
Caelo	Clioquinol	14359110	1
Caelo	Clioquinol	14359111	14
Caelo	Clioquinol	14359107	1
caesar&lorenz,Phönix	Clioquinol	14359111	1
Caelo	Clioquinol	14359112	17
Caelo	Clioquinol	14359113	1
Caelo	Clioquinol	14359117	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	14359118	6
Bombastus	Clioquinol	14359118	1
Fagron	Clioquinol	14359118	1
Caelo	Clioquinol	14359119	2
Caelo	Clioquinol	14359120	9
Noweda	Clioquinol	14359120	1
Caelo	Clioquinol	14359123	1
wepa/Sanaco	Clioquinol	1439118	1
Fagron	Clioquinol	14C21806293104	1
Phönix	Clioquinol	14C21-B06	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06	2
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293104	6
Fagron	Clioquinol	14c21B06293104	1
Caelo	Clioquinol	14C21-B06-293104	1
Fagron	Clioquinol	14-C21-B06-293132	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293132	2
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-297159	3
Phönix	Clioquinol	14C21-B08	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B08	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03	2
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-3000049	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	3
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309048	2
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309181	2
Euro OTC	Clioquinol	150903-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038	2
Euro OTC	Clioquinol	1509038-01	11
Euro OTC	Clioquinol	150903801	1
Caelo	Clioquinol	1509038-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-02	22
Apo-ident	Clioquinol	1509038-02	1
Euro OTC	Clioquinol	150903802	1
EURO / Sanacorp	Clioquinol	150903802	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-03	10
GEHE	Clioquinol	1509038-02	1
GEHE	Clioquinol	1509038-03	1
Gehe	Clioquinol	1509038-03	1
Caelo	Clioquinol	1509038-03	1
Caelo	Clioquinol	150903803	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-31	1
Fagron	Clioquinol	15L30-321899	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-314974	3
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-319616	2
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	3
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	1
Caelo	Clioquinol	16021505	1
Caelo	Clioquinol	160916CL	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020-01	3
Caelo	Clioquinol	1612020-01	1
Caelo	Clioquinol	16307203	1
Caelo	Clioquinol	16307204	1
Caelo	Clioquinol	16307205	8
Caelo	Clioquinol	16307206	11
Caelo	Clioquinol	16307207	8
Noweda	Clioquinol	16307208	1
Caelo	Clioquinol	16307208	2
Caelo	Clioquinol	16307209	1
Caelo	Clioquinol	16307211	1
Caelo	Clioquinol	16307213	1
Caelo	Clioquinol	16307214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	16307216	2
Caelo	Clioquinol	16307215	1
Phönix	Clioquinol	16718b04332852	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328520	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-329141	2
Caelo	Clioquinol	16J18-B04-328520	1
Caelo	Clioquinol	16118-B04-329141	1
Caelo	Clioquinol	17204601	1
Caelo	Clioquinol	170926CL/16307208	1
phönix	Clioquinol		1
Caelo	Clioquinol	180127C/16307215	1
Caelo	Clioquinol	17204603	1
Fagron	Clioquinol	2014Q2562	1
Euro OTC	Clioquinol	2507212562	1
Fagron	Clioquinol	2514U2562	1
Caelo	Clioquinol	2814M-02562	1
Fagron	Clioquinol	28031401	1
Caelo	Clioquinol	3513I-02562	1
Fagron	Clioquinol	3949/V11/15	1
Nachprüfung	Clioquinol	3021U-02562	1
Caelo	Clioquinol	4214Q-02562	1
Fagron	Clioquinol	3916U-02562	1
Caelo	Clioquinol	3713A2562	1
Caelo	Clioquinol	4613E2562	1
Caelo	Clioquinol	5089	1
Caelo	Clioquinol	5213A2562	1
Sanacorp	Clioquinol	8/AKD4	1
Caelo	Clioquinol		1
Euro OTC	Clioquinol		1
Euro OTC	Clioquinol	PC86	1
Caelo	Clioquinol	10341510	1
Euro OTC	Clioquinol	1305070109	1
Caelo	Clioquinol	130900903	1
Chiesi/Gehe	Clioquinol	13114421	1
Sanacorp	Clioquinol	1201034-01	1
Caelo	Clioquinol	130114-02	1
Fagron	Clioquinol	13A29-N07-3398310111	1
VDL	Clioquinol	131144131	1

- 81 236 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 655 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	210	0	169 608
Typ C	0	573	88	81 236

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	86,6868 % (> 86,2330 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20895	23047	7,38	90,09
21236	21246	2,76	71,59
21246	21246	0,00	74,88
21913	21944	3,58	85,76
21944	21944	0,00	74,41
21972	21944	4,03	82,72
23047	23047	0,00	81,88

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clobetasolpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20030-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clobetasolpropionat; Clobetasol-17-propionat; Clobetasoli propionas; Clobetasolum propionicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Clobetasolpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio...	13134705	21092	80	AR-15-FG-005328-01
Caelo	Clobetasolpropio...	13269505	21473	40	AR-15-FG-000622-02
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1211021-04	21611	40	1605044

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21802	40	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21896	40	1607072
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1606022	22714	40	20160713*
Caelo	Clobetasolpropio...	15439504	22724	40	20160204
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21802SI	39	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio...	14338001	21896SI	30	1607072
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1606022	22714SI	40	20160713*
Caelo	Clobetasolpropio...	15439504	22724SI	37	20160204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 466 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 120 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 568 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- 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	Clobetasolpropionat	82805079	20030	100
Euro OTC	Clobetasolpropionat	zu erfassen	21013	54
zu erfassen	Clobetasolpropionat	zu erfassen	21017	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	21473 [†]	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	21611 [†]	20
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21802 [†]	20
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21896 [†]	19
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470	60
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397	40
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665	30
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075	40
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21802SI [†]	20
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	21896SI [†]	15
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470SI	48
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397SI	20
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665SI	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075SI	22

- 169 250 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1201 Spektren von 356 *Apo-Ident*-Kunden aus 276 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 268 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Clobetasolpropionat	12342310	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4091512	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1072015D	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101311	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11C16-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300707	4
Fagron	Clobetasolpropionat	11129-N07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021/02	1
Noweda	Clobetasolpropionat	1211021-02	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-02	36
GEHE 21.03.2014	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1211021-02	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-03	30

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021-03	2
Phoenix 02.04.2014	Clobetasolpropionat	1211021-03	3
Apomix/Phönix	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	22
Caelo	Clobetasolpropionat	121102104	1
PhönixWE24.10.2014 EK. ...	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121121-04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342309	16
Caelo	Clobetasolpropionat	123645	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-N04	14
Euro OTC	Clobetasolpropionat	13042015A	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134701	16
Noweda	Clobetasolpropionat	13134701	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134704	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	6
Noweda	Clobetasolpropionat	13134705	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1314705	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269501	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13269502	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13269503	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13269504	11
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269507	4
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13269507	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269508	16
sanacorp	Clobetasolpropionat	13269508	1
Phönix Caesar u. Loretz	Clobetasolpropionat	13269508	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269509	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269510	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1369504	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	17
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	22
Caelo	Clobetasolpropionat	13G23-N01	3
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13g23n01	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-N0	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B03-287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	2
Raben-Apotheke Mildenau	Clobetasolpropionat	13k08-b30-287727	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287727	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	5
Phoenix	Clobetasolpropionat	13K08B30287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13k08b30287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287729	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13k08b30287730	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287730	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-03	23
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08B30287730	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1405018-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1406018-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408015-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-01	15
EuRho	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Anzag	Clobetasolpropionat	1408018-01	2
Allianz Healthcare 02.0. ...	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Noweda 19.05.2015	Clobetasolpropionat	1408018-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801801	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-02	60
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-02	8
Noweda	Clobetasolpropionat	1408018-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-03	5
Symbiotica/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1408018-03	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801803	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140808-02	1
Euro OT	Clobetasolpropionat	14081018-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188501	5
Caelo	Clobetasolpropionat	14188502	8
Caelo	Clobetasolpropionat	14188503	17
Caelo	Clobetasolpropionat	14188504	9
Gehe	Clobetasolpropionat	14188504	1
Fischar	Clobetasolpropionat	14188506	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188506	2
sanacorp	Clobetasolpropionat	14188506	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	9
Caelo	Clobetasolpropionat	14338002	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338005	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14338006	9
Farnabios S.p.A./Caesar...	Clobetasolpropionat	14338006	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338007	8
Noweda	Clobetasolpropionat	14338007	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338008	4
Caelo	Clobetasolpropionat	1438007	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07	6
Fargon	Clobetasolpropionat	14C03-B07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-203562	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293561	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293562	10
Sanacorp;19.03.15;87,60EUR	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305986	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305987	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30B07302112	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30B07302114	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302112	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302113	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	11
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302115	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302116	4
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-303114	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14g30bo7302114	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234001	4
Fagron	Clobetasolpropionat	15/15-B04-317698	1
Caelo	Clobetasolpropionat	152340004	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15234001	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234002	2
Alliance H.	Clobetasolpropionat	15234002	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15234003	14
Sanacorp	Clobetasolpropionat	15234003	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	15234003	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234004	17
WE: 20.01.16	Clobetasolpropionat	15234004	1
Noweda	Clobetasolpropionat	15234004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	15234008	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234009	4
allianz	Clobetasolpropionat	15234009	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1524003	1
Anzag	Clobetasolpropionat	15246001	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15246001	4
Caelo	Clobetasolpropionat	15439501	3
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15439501	1
Caelo	Clobetasolpropionat	154390504	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	15439501	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439502	5
Phoenix	Clobetasolpropionat	15439502	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439503	15
phönix	Clobetasolpropionat	15439503	1
Caeolo/Noweda	Clobetasolpropionat	15439503	1
phönix	Clobetasolpropionat	15439504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439504	12
20.12.2016 Phoenix 17,49EUR	Clobetasolpropionat	15439504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439507	3
Fagron	Clobetasolpropionat	15A14-B02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15A14-B02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15A14-B02-303125	9
Fagron	Clobetasolpropionat	15a14-b02-303125	2
Fagro/Noweda	Clobetasolpropionat	15A14-B02-303125	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	10
Fagron	Clobetasolpropionat	15c23-b02-310473	3
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310522	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15G01-B02-311578	3
Fgaron	Clobetasolpropionat	15H26-B03	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312355	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312860	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-316615	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-317698	3
Caelo	Clobetasolpropionat	15j15-b04-317698	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15j15-B04-317698	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15J15-B04-317699	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160115CP	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16042014C	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160602201	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-01	14
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602201	4
Symbiotitica/Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Noweda 6.4.17	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-02	18
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Phoenix WE 29.04.17 -15...	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
EuRho/Phoenix	Clobetasolpropionat	160602202	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602202	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160829CP	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106701	4
Caelo	Clobetasolpropionat	16106702	3
Gehe	Clobetasolpropionat	16106701	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106703	8
Phönix	Clobetasolpropionat	16106703	1
Noweda/Apomix	Clobetasolpropionat	16106703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	16106704	7
Henry Lamotte	Clobetasolpropionat	16106704	1
Gehe	Clobetasolpropionat	16106704	1
phönix	Clobetasolpropionat	16106704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106707	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106709	5
Newchem S.p.A./Caesar &...	Clobetasolpropionat	16106709	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106710	4
Caelo	Clobetasolpropionat	16106711	2
Caelo	Clobetasolpropionat	16106712	2
Caelo	Clobetasolpropionat	16106713	5
Caelo	Clobetasolpropionat	16106715	4
Caelo	Clobetasolpropionat	16106720	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16107704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1616703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16353208	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16C18-B02-325573	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16e04b12321033	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321034	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-322020	4
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	2
GEHE	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325571	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325572	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325573	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-32571	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	16h22-b07-328012	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	9
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-330169	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-332086	2
Finteler Apotheke	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-01	17
Caelo	Clobetasolpropionat	170402001	1
Symbiotica / Noweda	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat		1
Caelo	Clobetasolpropionat	170404CP1606022-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096701	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096702	2
Caelo	Clobetasolpropionat	17096704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096705	2
Phönix	Clobetasolpropionat	17096706	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096707	1
Noweda	Clobetasolpropionat	17096706	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096708	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096709	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	171107CP/1704020-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325602	2
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340175	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18111403	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2014E-02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2185	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	30092014A	1
Caelo	Clobetasolpropionat	39/AKD8	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	700225	3
Sanacorp	Clobetasolpropionat	40/AKD12	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4113Q-02835	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger/ Sanacorp	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	2
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APB0054/112010C	1
gehe	Clobetasolpropionat	APCLPM03616C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLP/M/036/16C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL/035/E-12C	1
Caelo	Clobetasolpropionat	ap1/294/b-14	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL035E12C	1
Oberlinden Apotheke	Clobetasolpropionat	B0054/116010	1
Oberlinden Apotheke	Clobetasolpropionat	B0054/116010Mg60g	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NT0421M	5
	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1105044-04	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-02	12
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-03	19
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-03	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-037-16	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-04	19
Euro OTC	Clobetasolpropionat	110804404	2
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	110804404	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300702	4
Noweda	Clobetasolpropionat	11300702	2
Caelo	Clobetasolpropionat	11300703	5
Fagron	Clobetasolpropionat	11L12-N05	3
Fagron	Clobetasolpropionat	11h10-n02	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107601	4
Caelo	Clobetasolpropionat	12107602	3
Kehr	Clobetasolpropionat	12107603	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107604	2
Gehe	Clobetasolpropionat	12107606	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107606	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107607	9
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107608	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107608	4
Caelo	Clobetasolpropionat	12107609	7
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-01	23
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102101	2
Phönix	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Anzag	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342306	9
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121K021-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342303	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342308	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342310	7
Fagron	Clobetasolpropionat	12A02-N04	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12E08-N04	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12e08-n04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08N04	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12J25-N01	5
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13134701	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134702	8
Fagron	Clobetasolpropionat	13A-N04	2
Caelo	Clobetasolpropionat	20121012-4	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2111I-02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	23111202	1
Caelo	Clobetasolpropionat	3012Q02835	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0486M	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BL2322/1012	3
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	sieheBemerkung	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101315	2
Anzag	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Phönix	Clobetasolpropionat	13134701	1
GEHE	Clobetasolpropionat	21022141/1	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	80616-1	1
Caelo	Clobetasolpropionat	5071301	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1004036-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1004212835	1
Phönix	Clobetasolpropionat		1
Fagron	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Gehe	Clobetasolpropionat	10D21-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11-05-N06	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-01	4
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-01	2
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1108044-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-02	1
Phönix, 30.10.2012	Clobetasolpropionat	1108044-03	2
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1108044-03	1
Phönix 08.03.13	Clobetasolpropionat	1108044-04	3
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1108044-04	2
Noweda	Clobetasolpropionat	11101312	1
Gehe	Clobetasolpropionat	11300702	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11300703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300704	2
Fagron	Clobetasolpropionat	11D26-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11H10-N02	1
Anzag	Clobetasolpropionat	11H10-N02	1
Gehe	Clobetasolpropionat	11L12-N05	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12/25-N01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1204037-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12082013B	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12110-01	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Gehe 02.07.2013	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Symbiotica Spec.	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
symbiotica/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342302	1
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342305	3
Alliance	Clobetasolpropionat	12342305	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Clobetasolpropionat	12342306	1
Phönix	Clobetasolpropionat	12342306	1
AHD, 24.05.2013	Clobetasolpropionat	12342307	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342307	2
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342309	1
Caesar/Loretz	Clobetasolpropionat	12342310	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12342310	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342312	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12e08n04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-n04	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	130604002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	13134703	4
faragon	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01NT0421M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15031401	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2405212835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	24081302	1
Caelo	Clobetasolpropionat	31071302	1
Fagron	Clobetasolpropionat	3713M-02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	36/AKD2	1
Alliance Health 17.01.2...	Clobetasolpropionat	APB00547/112010C	1
Andor Pharma	Clobetasolpropionat	APB0054/1AX011C	1
Crystal Pharma	Clobetasolpropionat	C0054/1	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BL2153/0711	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	CL0-B12153/0711	1
Noweda	Clobetasolpropionat	NR0671M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NR0671M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0292-M	1
noweda	Clobetasolpropionat	1004036-03	1
Symbiotica	Clobetasolpropionat	121021-01	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107609	2
Bombastus	Clobetasolpropionat	12342303	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12342310	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14102416	1

- 80 696 Spektren von 504 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 565 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	466	0	73 120
Typ B	0	529	39	169 250
Typ C	0	1181	20	80 696

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,7124 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,1338 % (> 92,6056 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,3347 % (> 98,0849 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21092	21092	0,00	15,79
21473	21473	0,00	23,42
21611	21611	0,00	22,74
21802	21802	0,00	37,47
21896	21896	0,00	23,05
22714	22714	0,00	17,14
22724	21092	2,60	13,55

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clonidinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20637-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clonidinhydrochlorid; Clonidini hydrochloridum; Clonidinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Clonidinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clonidinhydrochl...	13I25-B07	21220	40	20131009
Fagron	Clonidinhydrochl...	14H11-B04-311163	21966	40	AR-18-FG-006797-02
Fagron	Clonidinhydrochl...	14H11-B04-311163	22967	40	20140929
Fagron	Clonidinhydrochl...	15L11-B01-332270	23228	40	1709153
Fagron	Clonidinhydrochl...	14H11-B04-311163	22967SI	40	20140929

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 282 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Clonidinhydrochlorid	12A03-N04	20637	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	21966 [†]	20
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	entfällt	42
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	21966SI	60
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23228SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410SI	40

- 169 536 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

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

Typ C Spektren 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 *Clonidinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-298642	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	279	3	169 536
Typ C	0	1	0	81 896

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,9362 % (> 97,8723 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21220	21966	8,53	47,37
21966	21966	0,00	57,49
22967	23228	1,53	48,03
23228	23228	0,00	46,76

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clotrimazol
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20000-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clotrimazol; Clotrimazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Clotrimazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	20794	40	20120322
Caelo	Clotrimazol	13184113	21087	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	21114	40	20130815

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	21207	40	20130823
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	21259	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	21264	40	20140319
Caelo	Clotrimazol	13224220	21352	40	20130815
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229	40	20151111*
Caelo	Clotrimazol	153956	23791	40	20151215*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 226 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clotrimazol*.
- 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	Clotrimazol	91457249	20000	30
Caelo	Clotrimazol	12320815	20861	30
Caelo	Clotrimazol	13224220	21353	40
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229 [†]	20
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	22793	40
Euro OTC	Clotrimazol	1703028	23129	40
Caelo	Clotrimazol	171116	23322	40
Caelo	Clotrimazol	17111616	23781	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.

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1800 Spektren von 399 *Apo-Ident*-Kunden aus 371 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 357 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	1170717	1
Euro OTC	Clotrimazol	6051501	1
hochhaus-Apotheke	Clotrimazol	916A-01276	1
Sanacorp	Clotrimazol	105/AKD1	1
Caelo	Clotrimazol	108/AKD1	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD3	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD6	1
Caelo	Clotrimazol	110/AKD7	1
Caelo	Clotrimazol	110/AKD8	1
Caelo	Clotrimazol	110/AKD9	1
Fagron	Clotrimazol	11A05-N14	2
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-02	12
Pharmachem.Pößneck/Phoe...	Clotrimazol	12100039-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-01	29
Euro OTC	Clotrimazol	121003901	3
EuRho	Clotrimazol	1210039-02	2
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-02	22
Fagron	Clotrimazol	1210039-02	1
Caelo	Clotrimazol	12159902	15
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1210039-02	1
Fagron	Clotrimazol		3
Caelo	Clotrimazol	12320809	4
Caelo	Clotrimazol	123456	1
Fagron	Clotrimazol	12E30-N02	1
Fagron	Clotrimazol	12E02-N12	12
Euro OTC	Clotrimazol	1306036	2
Caelo	Clotrimazol	1306036	1
Caelo	Clotrimazol	1306036-01	5
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	44
Euro OTC	Clotrimazol	130603601	3
AHD 31.07.2014 EK:6,96	Clotrimazol	1306036-01	1
Caelo	Clotrimazol	130603601	1
Euro OTC	Clotrimazol	130636-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	1309034	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-01	21
Fagron	Clotrimazol	1309034-01	3
Euro OTC	Clotrimazol	130903401	5
Alliance Healthcare	Clotrimazol	1309034-01	1
Gehe	Clotrimazol	1309034-01	2
Caelo	Clotrimazol	1309034-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-02	24
EuRho	Clotrimazol	1309034-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	130903402	1
Caelo	Clotrimazol	1309034-02	3
eurho	Clotrimazol	1309034-02	2
Phoenix 23.10.14 5,50	Clotrimazol	1309034-02	1
Phoenix	Clotrimazol	1309034-02	1
Euro OTC	Clotrimazol		2
Caelo	Clotrimazol	132234216	1
Caelo	Clotrimazol	1309034-C1	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309054-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1314Q1276	1
Caelo	Clotrimazol	13224201	26
Caelo	Clotrimazol	13224204	3
Caelo	Clotrimazol	13224210	14
Sino Phyto	Clotrimazol	13224210	2
Caelo	Clotrimazol	13224211	6
Caelo	Clotrimazol	13224212	10
gehe	Clotrimazol	13224212	1
Sanacorp	Clotrimazol	13224214	2
Caelo	Clotrimazol	13224214	11
Caelo	Clotrimazol	13224215	3
Caelo	Clotrimazol	13224216	13
Caelo	Clotrimazol	13224217	11
Noweda	Clotrimazol	13224217	1
Caelo	Clotrimazol	13224218	15
Caelo	Clotrimazol	13224219	8
Sanacorp	Clotrimazol	13224219	1
Caelo	Clotrimazol	13224220	8
Caelo	Clotrimazol	13224221	4
Vdl 14.07.14	Clotrimazol	13224225	1
Caelo	Clotrimazol	13224225	3
Caelo	Clotrimazol	13324204	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027	5
Noweda	Clotrimazol	1409027	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-01	27
Euro OTC	Clotrimazol	140902701	2
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1409027-01	1
EuRho	Clotrimazol	1409027-01	2
Euroo / Phönix	Clotrimazol	1409027-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02	40
Caelo	Clotrimazol	1409027-02	2
Euro OTC	Clotrimazol	140902702	2
Noweda	Clotrimazol	1409027-02	1
Fagron	Clotrimazol	1409027-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02Mg10g	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-03	14
Caelo	Clotrimazol	1409027-03	3
EuroTOC / Noweda	Clotrimazol	1409027-03	1
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1409027-03	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-04	23
Caelo	Clotrimazol	1409027-04	1
Dr. Wolff	Clotrimazol	1409027-04	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	140927-01	1
Sanacorp	Clotrimazol	14144905	1
Euro OTC	Clotrimazol	140927-02	1
Caelo	Clotrimazol	141104C	1
Caelo	Clotrimazol	14144905	20
Caelo	Clotrimazol	14144911	13
Fagron	Clotrimazol	14144911	1
Caelo	Clotrimazol	14144912	2
Caelo	Clotrimazol	14144913	3
Noweda 07.07.2015	Clotrimazol	14144913	1
Euro OTC	Clotrimazol	14144914	1
Caelo	Clotrimazol	14144914	10
Caelo	Clotrimazol	14144917	8
Caelo	Clotrimazol	14144918	16
sanacorp	Clotrimazol	14144918	1
Fagron	Clotrimazol	14223201	1
Caelo	Clotrimazol	14337801	12
Berkel AHK	Clotrimazol	14337801	1
A.H.D.	Clotrimazol	14337801	1
Noweda	Clotrimazol	14337801	1
Caelo	Clotrimazol	14337802	9
Caelo	Clotrimazol	14337807	10
VDL;11.06.15;27,90EUR	Clotrimazol	14337807	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	14337807	1
AHD/Hedinger	Clotrimazol	14337807	1
Caelo	Clotrimazol	14337809	16
Caelo	Clotrimazol	14337811	5
Phönix Gotha	Clotrimazol	14337811	1
Caelo	Clotrimazol	14337812	6
Fagron	Clotrimazol	14337812	1
Phoenix	Clotrimazol	14337812	1
Caelo	Clotrimazol	14337813	8
Caelo	Clotrimazol	14337814	10
Caesar&Loretz GmbH	Clotrimazol	14337814	1
Caello/Anzag	Clotrimazol	14337815	1
Caelo	Clotrimazol	14337815	11
Gehe	Clotrimazol	14337815	2
Caelo	Clotrimazol	14337816	13
Noweda	Clotrimazol	14337816	1
Caelo	Clotrimazol	14337817	14
Sanacorp	Clotrimazol	14337817	1
Caelo	Clotrimazol	14337818	11
phönix	Clotrimazol	14337818	1
Fagron	Clotrimazol	14337818	1
Caelo	Clotrimazol	14337819	5
wepa/Sanaco	Clotrimazol	14337819	1
Euro OTC	Clotrimazol	14337819	1
Caelo	Clotrimazol	14337827	8
Caelo	Clotrimazol	14337824	1
Caelo	Clotrimazol	14337828	8
Caelo	Clotrimazol	14337829	25
Caelo	Clotrimazol	14337830	4
Caelo	Clotrimazol	14337832	1
Caelo	Clotrimazol	1437816	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293542	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35	2
Caelo	Clotrimazol	144337811	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B35	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293544	5
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293543	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-293544	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294932	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294935	3
Fagron	Clotrimazol	14B05B35294935	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-294935	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299941	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	8
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-299941	1
Apomix	Clotrimazol	14B05-B36	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291165	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291166	3
Fagron	Clotrimazol	14b05b36291166	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b36-291166	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291167	7
Fagron	Clotrimazol	14b05-B36-291167	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291168	2
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291167	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291168	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-2991166	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299943	5
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299942	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06	1
Noweda	Clotrimazol	14B06-B06-299943	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291656	10
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30	2
Caelo	Clotrimazol	14c04-b30-291656	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B30-291656	2
	Clotrimazol	14C04-B30-291661	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291661	3
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	10
Anzag	Clotrimazol	14C04-B30-2916618	1
Phoenix	Clotrimazol	14c04b31	1
Fagron	Clotrimazol	14C04B31	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-B31	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-0065A	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B312-299959	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-291660	2
Euro OTC	Clotrimazol	14C04-B31-291660	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294939	7
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-294939	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294940	1
Gehe	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299954	9
Caelo	Clotrimazol	14c04-b31-299954	2
Caelo	Clotrimazol	14C04B31-299954	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299959	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299960	6
Fagron	Clotrimazol	14C04-B32	2
Caelo	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Fagron	Clotrimazol	14C04B32291657	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Fagron	Clotrimazol	14E26-B02	1
Caelo	Clotrimazol	150003-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	150003-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	15010003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	15042014C	1
Euro OTC	Clotrimazol	15072014A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-01	36
Noweda	Clotrimazol	1510003-01	2
Caelo	Clotrimazol	1510003-01	3
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1510003-01	1
Fagron	Clotrimazol	1510003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-02	15
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1510003-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	151003-01	1
Caelo	Clotrimazol	15395602	18
Caelo	Clotrimazol	15395603	5
Caelo	Clotrimazol	15395604	12
Euro OTC	Clotrimazol	15395604	1
Caelo	Clotrimazol	15395605	8
Caelo	Clotrimazol	1539561	1
Caelo	Clotrimazol	15395610	4
Anzag	Clotrimazol	15395610	1
Caelo	Clotrimazol	15395611	9
Caelo	Clotrimazol	15395613	5
Caesar u Loretz	Clotrimazol	15395613	1
Caelo	Clotrimazol	15395614	7
caesar&lorenz GmbH,Phön...	Clotrimazol	15395614	1
Caelo	Clotrimazol	15395615	5
Hedinger/Alliance H.	Clotrimazol	15395617	1
Caelo	Clotrimazol	15395617	8
Caelo	Clotrimazol	15395618	10
WE Phönix.01.12.2016 ...	Clotrimazol	15395618	1
Phönix	Clotrimazol	15395618	1
Caelo	Clotrimazol	15395623	1
Caelo	Clotrimazol	153965604	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311100	1
Caelo	Clotrimazol	156546	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05	5
Gehe	Clotrimazol	15G14-B05	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311100	12
Noweda/Apomix	Clotrimazol	15G14-B05-311100	1
Sanacorp	Clotrimazol	15g14-b05-311100	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311102	3
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311103	10
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06	2
Anzag	Clotrimazol	15G14-B06	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-31105	1
Fagron	Clotrimazol	15g14-b06-311054	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311054	4
Fagron	Clotrimazol	15G14B06311054	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311054	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311055	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311056	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311057	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311057	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311101	1
AHD 27.10 Ek.7,07	Clotrimazol	1607046	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-0	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-01	34
Euro OTC	Clotrimazol	160704601	3
Bombastus	Clotrimazol	1607046-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	1607046-01	1
Fagron	Clotrimazol	1607046-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-02	10
GEHE	Clotrimazol	1607046-02	1
Caelo	Clotrimazol	1607046-02	2
EuRho/ Phoenix	Clotrimazol	160704602	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-2	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607064-01	1
Caesar u Loretz	Clotrimazol	16234501	1
Caelo	Clotrimazol	16234501	5
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234501	1
Caelo	Clotrimazol	16234502	3
Caelo	Clotrimazol	16234503	9
Caelo	Clotrimazol	16234504	4
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	16234504	1
Caelo	Clotrimazol	16234505	8
Phönix	Clotrimazol	16234505	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234505	1
Caelo	Clotrimazol	16234506	1
Caelo	Clotrimazol	16234509	2
Caelo	Clotrimazol	16234511	6
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Clotrimazol	16234509	1
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234509	1
Fargon	Clotrimazol	16234511	1
Noweda	Clotrimazol	16234511	1
Caelo	Clotrimazol	16234512	1
phönix	Clotrimazol	16234512	1
Gehe	Clotrimazol	16234513	1
Caelo	Clotrimazol	16234513	6
GEHE	Clotrimazol	16234513	1
Caelo	Clotrimazol	16234515	1
Noweda	Clotrimazol	16234517	2
Caelo	Clotrimazol	16234520	3
Caelo	Clotrimazol	16234517	1
Fagron	Clotrimazol	16234521	1
Caelo	Clotrimazol	16234521	2
Phönix WE:23.10.17 EK:...	Clotrimazol	16234521	1
Caelo	Clotrimazol	16234522	3
Caelo	Clotrimazol	16234523	1
Caelo	Clotrimazol	1623455	1
Fagron	Clotrimazol	16607-B02-333606	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311785	2
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311507	3
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311506	1
Klenk	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Euro OTC	Clotrimazol	16B11-B04-320088	1
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-320088	3
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-327579	1
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-327611	1
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-327611	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321597	2
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321598	5
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-32197	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-324555	2
Fargron / Noweda	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-326010	3
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-327349	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329385	1
Noweda	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329386	3
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
p&m cosmetics/gehe	Clotrimazol	16J07-B02-335773	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-335773	1
Caelo	Clotrimazol	17011601	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-01	16
Alliance/Euro	Clotrimazol	1703028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302801	4
EuRho / Phoenix	Clotrimazol	1703028-01	1
Caelo	Clotrimazol	170302801	2
Caelo	Clotrimazol	1703028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	3
Hedinger/Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-03	1
Euro OTC	Clotrimazol	170615C/1703028-01	1
Caelo	Clotrimazol	171113608	1
Caelo	Clotrimazol	17111601	1
Caelo	Clotrimazol	17111603	1
Caelo	Clotrimazol	17111605	3
Caelo	Clotrimazol	17111604	1
Caelo	Clotrimazol	17111608	2
Noweda	Clotrimazol	17111608	1
Caelo	Clotrimazol	17111606	1
Caelo	Clotrimazol	17111613	2
Caelo	Clotrimazol	17111616	2
Caelo	Clotrimazol	1711613	1
Caelo	Clotrimazol	17360201	2
GEHE	Clotrimazol	177111613	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04332114	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-332114	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345048	1
Caelo	Clotrimazol	18147201	1
Euro OTC	Clotrimazol	20130512	1
Oberlinden Apotheke	Clotrimazol	201401300378	2
Euro OTC	Clotrimazol	20160801	1
Caelo	Clotrimazol	20160801	1
Euro OTC	Clotrimazol	21052015B	1
Euro OTC	Clotrimazol	22122014B	1
Euro OTC	Clotrimazol	2214A-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	23121408	1
Caelo	Clotrimazol	415050-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	418072-1-P	1
Euro OTC	Clotrimazol	700135	2
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016C	1
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016CC	1
Audor Pharma	Clotrimazol	AP1306036-01C	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1307/0065A	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/00227A	1
Caelo	Clotrimazol		6
Caelo	Clotrimazol	Fagron	1
Euro OTC	Clotrimazol	H20160502	1
Caelo	Clotrimazol	311111	1
Caelo	Clotrimazol	1882321	1
Fagron	Clotrimazol	9041304	1
Euro OTC	Clotrimazol	1006044-02	1
Noweda	Clotrimazol	10247316	1
Gehe	Clotrimazol	10247328	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	10247328	3
Kehr	Clotrimazol	10247331	1
Kehr	Clotrimazol	10247332	2
Caelo	Clotrimazol	10247332	1
Caelo	Clotrimazol	11/22-N10	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-01	1
Caelo	Clotrimazol	1105014-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-02	3
Euro OTC	Clotrimazol	110501402	1
Phönix Gotha	Clotrimazol	1108053-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	110805301	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-01	5
Gehe	Clotrimazol	1108053-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-02	6
Phönix Gotha	Clotrimazol	1108053-02	2
Caelo	Clotrimazol	1108053-02	1
EuRho	Clotrimazol	1108053-02	1
Caelo	Clotrimazol	11305505	2
Caelo	Clotrimazol	11081201	1
Fagron	Clotrimazol	11101209	1
Caelo	Clotrimazol	11305506	3
Caelo	Clotrimazol	11305507	2
Caelo	Clotrimazol	11305511	1
Caelo	Clotrimazol	11305513	9
phönix	Clotrimazol	11305513	1
Fagron	Clotrimazol	11D01-N06	1
Fagron	Clotrimazol	11E17-N10	3
Fagron	Clotrimazol	11G15-N10	1
Caelo	Clotrimazol	11-K21-N19	1
Gehe	Clotrimazol	11K21-N19	2
Fagron	Clotrimazol	11K21-N19	1
Noweda	Clotrimazol	11K21-N19	2
Fagron	Clotrimazol	11k21-n19	1
Fagron	Clotrimazol	11L12-N10	5
FARGON	Clotrimazol	11112-n10	1
Fagron	Clotrimazol	12/21-N01	5
Großhandel	Clotrimazol	12/21-N04	1
Fagron	Clotrimazol	12/21-N04	4
Euro OTC	Clotrimazol	1203040	1
Anzag,12.11.2012	Clotrimazol	1203040	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-01	3
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-01	1
Gehe	Clotrimazol	1203040-02	1
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-02	1
EuRho	Clotrimazol	1203040-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	120304002	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-03	10
Sanacorp	Clotrimazol	1203040-03	1
Noweda	Clotrimazol	1203040-03	2
Anzag 30.01.2013	Clotrimazol	1203040-03	2
GEHE	Clotrimazol	1203040-03	1
Gehe/EuRho	Clotrimazol	1203040-03	1
Euro OTC	Clotrimazol	12082013C	1
Euro OTC	Clotrimazol	1209211276	1
Caelo	Clotrimazol	1210030-02	1
Phönix	Clotrimazol	1210039-01	1
EuRho	Clotrimazol	1210039-01	1
Fagron	Clotrimazol	1210039-01	1
Caelo	Clotrimazol	1210039-01	1
Euro/Noweda	Clotrimazol	1210039-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix, 28.10.2013	Clotrimazol	1210039-02	1
Gehe	Clotrimazol	121003902	1
Caelo	Clotrimazol	1210039-02	1
EuRho/Phönix	Clotrimazol	1210039-2	1
Stumpf	Clotrimazol	12159902	1
Sanacorp	Clotrimazol	12159902	1
Caelo	Clotrimazol	12159904	2
Kehr	Clotrimazol	12159904	1
Caelo	Clotrimazol	12159911	2
Phönix/ henry lamotte	Clotrimazol	12159911	1
Caelo	Clotrimazol	12159913	9
Caelo	Clotrimazol	12159916	6
Fagron	Clotrimazol	1221n04	1
Fagron	Clotrimazol	1221N04	1
Sanacorp	Clotrimazol	1230805	1
Caelo	Clotrimazol	1230809	1
Caelo	Clotrimazol	12320805	4
Caelo	Clotrimazol	12320806	6
Caelo	Clotrimazol	12320807	5
Caelo	Clotrimazol	12320808	11
phönix	Clotrimazol	12320809	1
Caelo	Clotrimazol	12320813	3
Caelo	Clotrimazol	12320814	10
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	12320814	1
Caelo	Clotrimazol	12320815	3
Bombastus	Clotrimazol	12320815	1
Caelo	Clotrimazol	1234567	1
Caelo	Clotrimazol	1259913	1
Fagron	Clotrimazol	12A05-N10	7
Fagron	Clotrimazol	12a05-n10	1
Caelo	Clotrimazol	12B27-N05	2
Phoenix	Clotrimazol	12A05-N10	1
Fagron	Clotrimazol	12B27-N05	4
Fagron	Clotrimazol	12e02-N12	1
Noweda	Clotrimazol	12E02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	12E30-N07	13
Fiebig 10.06.13 ek: 8,58EUR	Clotrimazol	12E30-N07	1
Caelo	Clotrimazol	12E30-N07	1
Fagron	Clotrimazol	12F02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	12I16-N04	1
Euro OTC	Clotrimazol	12I21-N01	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	8
Fagron	Clotrimazol	12I21N04	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	9
FARGON	Clotrimazol	12i21-n04	1
Caelo	Clotrimazol	12I21-N04	1
Fagron	Clotrimazol	12K15-N01	1
Noweda	Clotrimazol	12K15-N01	1
anzag,18.01.2013	Clotrimazol	12I21-N04	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	2
FARGON	Clotrimazol	12I21-n04	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-n04	1
Gehe/EuRho	Clotrimazol	12o3040-03	1
EuRho	Clotrimazol	1306036-01	2
Gehe	Clotrimazol	1306036-01	4
Großhandel	Clotrimazol	1306036-01	1
PHOENIX am 22.01.2014	Clotrimazol	1306036-01	1
	Clotrimazol	1306036-01	1
Caelo	Clotrimazol	13148007	1
Caelo	Clotrimazol	13184103	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Clotrimazol	13184103	1
Caelo	Clotrimazol	13184105	15
Sanacorp	Clotrimazol	13184105	1
Europ Ots Pharma	Clotrimazol	13184105	1
Caelo	Clotrimazol	13184111	7
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	13184111	1
Caelo	Clotrimazol	13184113	4
Caelo	Clotrimazol	131841111	1
Caelo	Clotrimazol	1322401	1
Noweda	Clotrimazol	13224201	1
Phoenix	Clotrimazol	13224215	1
Gehe	Clotrimazol	13224216	1
Fagron	Clotrimazol	13C25-N10	12
Phönix	Clotrimazol	13C25-N10	1
Euro OTC	Clotrimazol	14090027-01	1
Caesar&Loretz,Phoenix	Clotrimazol	14144912	1
Phönix	Clotrimazol	14337809	1
Fagron	Clotrimazol	14Coa-B30-291656	1
Fagron	Clotrimazol	20100603	1
Fagron	Clotrimazol	20110113	1
Fagron	Clotrimazol	20111018	4
Caelo	Clotrimazol	20111018	1
Fischar/Gehe	Clotrimazol	20111018	1
Sanacorp	Clotrimazol	20111018	1
Caelo	Clotrimazol	20111115	1
Euro OTC	Clotrimazol	20111115	1
Fagron	Clotrimazol	20120603	4
Noweda	Clotrimazol	20111115	1
Caelo	Clotrimazol	20130207	1
Fagron	Clotrimazol	20151112-3	1
Euro OTC	Clotrimazol	21122013A	1
Euro OTC	Clotrimazol	2313M01276	1
Caelo	Clotrimazol	26071305	1
Euro OTC	Clotrimazol	30011402	1
Caelo	Clotrimazol	3513M-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	3912E-01276	1
Caelo	Clotrimazol	412091-2-P	1
Fagron	Clotrimazol	4812E-01276(NP)	1
Caelo	Clotrimazol	700135-0006	1
Fagron	Clotrimazol	C22H17CIN2	1
Caelo	Clotrimazol	PC85	1
Gehe	Clotrimazol	12/21-N01	1
EUro/AHD	Clotrimazol	1210039-01	2
Sanacorp	Clotrimazol	12320814	1
Fagron	Clotrimazol	12b27-n05	1
Fagron	Clotrimazol	12E02N12	1
Anzag	Clotrimazol	12I21-N04	1
euopharma	Clotrimazol	1306036-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1306306-01	1
AHD	Clotrimazol	13184105	1
Fagron	Clotrimazol	13224201	1

- 80 097 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 467 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	73 226
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	1764	36	80 097

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,0000 % (> 97,8333 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20794	22229	2,28	45,36
21087	22229	2,70	46,64
21114	22229	3,42	45,10
21207	22229	5,06	43,53
21259	22229	5,32	40,17
21264	22229	5,04	41,70
21352	22229	3,50	45,83
22229	22229	0,00	48,62
23791	23791	0,00	45,44

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Coffein**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20962-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Coffein; Coffeinum; Koffein

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Coffein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Coffein	1211012-01	20962	40	1412248
Caelo	Coffein	12317911	21205	40	20121113
Caelo	Coffein	13233105	21456	40	20131008
Caelo	Coffein	13233104	21548	40	20131008

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.
- 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
Euro OTC	Coffein	2910019-03	20247	50
Caelo	Coffein	12317911	21089	40
Caelo	Coffein	13233105	21456 [†]	20
Caelo	Coffein	13233104	21548 [†]	20
Euro OTC	Coffein	1603009	22517	40
Caelo	Coffein	15082303	22823	40
Euro OTC	Coffein	1703006	23140	40
Euro OTC	Coffein	1808017	24199	40

- 169 528 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 97 Spektren von 54 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Coffein	9301807	1
Caelo	Coffein	11076807	2
Caelo	Coffein		2
Euro OTC	Coffein	1109017-01	2
Caelo	Coffein	11111111	1
Anzag 03.05.2013	Coffein	1205047-01	1
Caelo	Coffein	12093402	2
Caelo	Coffein	12093410	2
Caelo	Coffein	12093418	2
Euro OTC	Coffein	1211012-01	1
Caelo	Coffein	1211012-01	1
Euro OTC	Coffein	1211012-02	1
Caelo	Coffein	12317902	1
Caelo	Coffein	12317904	2
Caelo	Coffein	12317906	1
Caelo	Coffein	12317909	7
Caelo	Coffein	12317914	2
Euro OTC	Coffein	1307049-01	6
Caelo	Coffein	13233105	4
Caelo	Coffein	13233111	5
Noweda	Coffein	1404026-01	1
Euro OTC	Coffein	1411015-01	5
Caelo	Coffein	1503020-01	2
Euro OTC	Coffein	1503020-01	6
Euro OTC	Coffein	1503020-02	7
Caelo	Coffein	15054709	2
Caelo	Coffein	15054704	2
Caelo	Coffein	15082311	1
Caelo	Coffein	15375006	2
Caelo	Coffein	15375012	2
Euro OTC	Coffein	1603009/01	1
Euro OTC	Coffein	1603009-01	2
Euro OTC	Coffein	160300901	1
Phönix	Coffein	1603009-02	1
Euro OTC	Coffein	1703006-01	5
Caelo	Coffein	17173707	1
Euro OTC	Coffein	188921AX20	1
Euro OTC	Coffein	26081406	1
Caelo	Coffein	3212E-01281	1
Euro OTC	Coffein	325241AX20	1
Gatt-Koller / Phoenix	Coffein	5898/12135213	2
ACM	Coffein	KNC1294J14	2
EUro/AHD	Coffein	121012-01	1
EUro/AHD	Coffein	1307049-01	1

- 81 800 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 794 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	287	3	169 528
Typ C	0	96	1	81 800

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,9655 % (> 97,9310 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,9691 % (> 95,8763 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20962	20962	0,00	46,49
21205	20962	6,66	45,73
21456	20962	6,52	45,31
21548	20962	3,39	46,74

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colecalciferol-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20921-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colecalciferol-Trockenkonzentrat; Cholecalciferoli pulvis; Cholecalciferolum pulveratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1210051-01	20921	40	1403341
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1502021-01	21914	40	20150309
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1508032	21949	40	20150901*
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1701053	23007	40	20170208*
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1801038	23965	40	20180206*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 320 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.
- 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
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1103005-01	20353	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1304016-02	21240	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1502021-01	21914 [†]	20
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1508032	21949 [†]	20
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1602019	22504	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1608002	22749	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1707027	23740	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1802014	23944	40
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat...	1806003	24158	40

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

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

- 169 498 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 11 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1012025-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1502021-01	1
Caelo	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1602019-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1707027-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1801038-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	L1403012-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1210051-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	1304016-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzent...	P500238	1

- 81 886 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	306	14	169 491
Typ C	0	10	1	81 886

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,6250 % (> 94,6875 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20921	20921	0,00	39,88
21914	21949	1,75	29,51
21949	21949	0,00	29,12
23007	23007	0,00	40,15
23965	23965	0,00	37,18

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colistinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20318-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colistinsulfat; Colistini sulfas; Colistinum sulfuricum; Polymyxin E sulfat

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	20915	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	14E02-B03	21346	40	1501654
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	21619	40	1508600

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	21852	40	20150817*
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	22371	40	20160307*
Euro OTC	Colistinsulfat	1606008	22695	40	20160704*
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01-324216	22973	40	20160706
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	23026	40	20160627

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 345 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.
- 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
Fagron	Colistinsulfat	07I18-N05	20318	40
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	21209	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	21619 [†]	20
Euro OTC	Colistinsulfat	1406002-01	21700	45
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	21852 [†]	20
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	22371 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	22974	40
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	23027	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1709009	23616	40
Caelo	Colistinsulfat	1710041	23866	40

- 169473 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 11 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Colistinsulfat	14L09-B03302057	1
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044-01	1
Fagron	Colistinsulfat	15E15-B01-315340	1
Euro OTC	Colistinsulfat	1606008-01	1
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01	2
Fagron	Colistinsulfat	16J03-B10	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1601026C	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	2
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1610012C	1

- 81886 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	73 266
Typ B	0	305	40	169 473
Typ C	0	11	0	81 886

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	88,4058 % (> 87,5362 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20915	21619	4,67	26,04
21346	21346	0,00	28,19
21619	21619	0,00	27,13
21852	21852	0,00	27,14
22371	22371	0,00	24,36
22695	22695	0,00	28,51
22973	21852	2,12	25,89
23026	21346	13,32	27,98

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20775-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas; Natrii cromoglicinicum; Natriumcromoglicat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cromoglicinsäure...	12C09-N02	20775	79	1401553
Caelo	Cromoglicinsäure...	11114501	20776	80	20110518
Fagron	Cromoglicinsäure...	13G24-N04	21260	40	20130515

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cromoglicinsäure...	13232802	21375	20	1505352
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1403017-01	21981	40	20140505
Caelo	Cromoglicinsäure...	15224404	21990	40	20150625
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1510018	22231	40	20151109*
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1703027	23383	40	20170405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 379 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 207 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 580 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*.
- 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	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	11114502	20289	40
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1112003-01	20778	40
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	13232802	21376	100
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1403017-01	21981 [†]	20
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15224404	21990 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1510018	22231 [†]	20
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15C23-B01-307751	22972	40
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	173081	23855	40
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1711024	23871	40
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1403017-01	21981SI	60
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15224404	21990SI	60
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1510018	22231SI	60
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15C23-B01-307751	22972SI	40

- 169 238 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 11 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	13G24-N04	1
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15C23-B01-307751	1
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	12D26-N12	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	5113A-02831	1
Fagron	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	13E22-N11	1
Euro OTC	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	1403017-01	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	15224404	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	16270705	1
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	12301101	2
Caelo	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	12301102	1

- 81 886 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 823 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	378	1	73 207
Typ B	0	540	40	169 238
Typ C	0	9	2	81 886

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	99,7361 % (> 98,9446 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,1034 % (> 92,5862 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20775	20775	0,00	63,35
20776	22231	19,44	68,69
21260	22231	7,50	63,75
21375	21375	0,00	55,42
21981	22231	18,37	64,19
21990	22231	17,21	65,57
22231	22231	0,00	64,70
23383	23383	0,00	60,18

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cyanocobalamin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21299-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyanocobalamin; Cyanocobalaminum; Vitamin B12

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cyanocobalamin	13342803	21299	40	AR-15-FG-005429-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479	40	AR-15-FG-014917-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635	40	AR-15-FG-005214-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867	40	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872	40	0000010479
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441	40	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536	30	20160509*
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI	20	AR-15-FG-014917-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI	40	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI	30	0000010479
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI	40	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI	30	20160509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 156 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 325 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*.
- 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	Cyanocobalamin	09351704	20858	40
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635 [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867 [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872 [†]	20
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441 [†]	20
Caelo	Cyanocobalamin	16015411	23761	40
Caelo	Cyanocobalamin	162215	23790	40
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI [†]	40
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI [†]	15
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI [†]	20
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI [†]	10

- 169 493 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cyanocobalamin	13I24-B01-292062	1
Caelo	Cyanocobalamin	14183301	1
Fagron	Cyanocobalamin	15F25-B05	1
Caelo	Cyanocobalamin	1604017-01	1
Caelo	Cyanocobalamin	9351704	1
Euro OTC	Cyanocobalamin	5061204	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Cyanocobalamin	9324102	1
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	4
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	1
Fagron	Cyanocobalamin	13124-B01-292062	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324102	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324113	1
Caelo	Cyanocobalamin	9336904	1
Caelo	Cyanocobalamin	9336907	1
Caelo	Cyanocobalamin	9373503	2
Fagron	Cyanocobalamin	15H31-B02-315113	1

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

- 81 877 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Cyanocobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyanocobalamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	430	0	73 156
Typ B	0	301	24	169 493
Typ C	0	13	7	81 877

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	92,6154 % (> 91,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	65,0000 % (> 50,0000 %)

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
21299	21299	0,00	17,49
21479	21479	0,00	26,83
21635	21635	0,00	22,43
21867	21867	0,00	21,86
21872	21872	0,00	22,28
22441	22441	0,00	29,56
22536	22536	0,00	35,13

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cyproteronacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20593-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetat; Cyproteronum aceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Cyproteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	21262	40	1501534
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985	55	1602654
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665	40	20150921

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875	40	20161201*
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238	40	20170501
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238SI	20	20170501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 235 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 351 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 246 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- 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
Fagron	Cyproteronacetat	12B14-N06	20593	40
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	20603	40
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985 [†]	20
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988	40
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985SI	23
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665SI	33
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875SI	30
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988SI	20

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

- 169 572 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 37 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cyproteronacetat	13/09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	8B11-N06	1
Fagron	Cyproteronacetat	12L19-N05	2
Fagron	Cyproteronacetat	13/16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	13I09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-N04	4
Fagron	Cyproteronacetat	13j16n04	1
Caelo	Cyproteronacetat	13j16-n04	1
Fagron	Cyproteronacetat	13j16-no4	1
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01	1
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-315381	2
Fagron	Cyproteronacetat	16K09-B04	1
Ebert-Jacobi	Cyproteronacetat	16K09-B04-329036	1
Caelo	Cyproteronacetat	17D11-B07-334581	2
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-338440	1
Fagron	Cyproteronacetat	APCPA130201C	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	1
Fagron	Cyproteronacetat	B0392/110020	2
Caelo	Cyproteronacetat	B0392/110020	3
Caelo	Cyproteronacetat	CPA150301	1
Fagron	Cyproteronacetat	EU-CPA-170301	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	cpa140201cp	1
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	12D02-N13	1
Fagron	Cyproteronacetat	12F25-N09	2
Fagron	Cyproteronacetat	12J24-N02	1

- 81 860 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 808 Chargen von 709 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 Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	235	0	73 351
Typ B	0	221	25	169 572
Typ C	0	24	13	81 860

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,4468 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	89,8374 % (> 88,6179 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	64,8649 % (> 56,7568 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21262	21262	0,00	40,90
21985	21985	0,00	43,09
22665	21985	7,69	42,57
22875	22875	0,00	40,00
23238	21985	7,48	39,56

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20530-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat; Cysteini hydrochloridum monohydricum; Cysteinum hydrochloricum; L-Cysteinhydrochlorid-Monohydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1304019-01	21325	30	20130517
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1507006	21840	40	20150713*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1701012	23003	40	20170207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 476 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.
- 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
Dr. Behr	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	P-07014800	20422	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1112015-01	20530	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1112015-02	20630	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1304019-01	21325 [†]	10
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1507006	21840 [†]	20
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1510015	21941	60
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1603018	22516	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1706023	23548	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1807010-01	24188	40

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

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

- 169 488 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 17 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1311040-01	2
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1408003-01	4
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	14080031-01	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1112015-01	2
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1206015-01	2
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1304019-01	5
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1603018-01	1

- 81 880 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	73 476
Typ B	0	314	16	169 488
Typ C	0	16	1	81 880

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,1515 % (> 94,2424 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21325	21840	2,24	13,97
21840	21840	0,00	11,25
23003	23003	0,00	7,87

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cystin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20515-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cystin; Cystinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Cystin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cystin	1307052-01	21328	40	20130918
Euro OTC	Cystin	1408016-01	21715	40	20140911
Euro OTC	Cystin	1603010	22523	40	20160406*
Euro OTC	Cystin	1610013	22863	40	20161110*
Euro OTC	Cystin	1801016	23879	40	20180126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cystin*.
- 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
Euro OTC	Cystin	1104017-01	20515	40
Euro OTC	Cystin	1408016-01	21715 [†]	20
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	23767	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cystin	2081301	1
Euro OTC	Cystin	3021502	1
Euro OTC	Cystin	1204090	1
Euro OTC	Cystin	1207013-01	3
Fagron	Cystin	12D26-B04-285823	2
Euro OTC	Cystin	1801016-01	1
Euro OTC	Cystin	26081408	1

- 81 887 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	10	0	81 887

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21328	23879	4,01	38,56
21715	23879	4,80	40,28
22523	22523	0,00	42,87
22863	22863	0,00	43,66
23879	23879	0,00	43,25

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dapson**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 22489-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dapson; Dapsonum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Dapson* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dapson	160735	22489	40	20160405*
Caelo	Dapson	170311	23301	39	20170221*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 79 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 507 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Dapson*.
- 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	Dapson	160735	22489 [†]	20
Caelo	Dapson	16073502	22577	40
Caelo	Dapson	16073502	22736	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	79	0	73 507
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22489	22489	0,00	102,91
23301	23301	0,00	95,79

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dequaliniumchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20350-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dequaliniumchlorid; Dequalinii chloridum; Dequalinium chloratum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	21269	40	20130121
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	21296	40	1412076
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387	40	20121228

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617	40	20140623
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295	40	20160121*
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953	40	20150622
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	23121	40	1707614
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266	40	20150226
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362	40	20160219*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	24142	40	1809202

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 73 186 Spektren aus insgesamt 1597 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 865 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.
- 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
Caelo	Dequaliniumchlorid	09336412	20254	45
Caelo	Dequaliniumchlorid	1166204	20350	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	20475	40
Fagron	Dequaliniumchlorid	11D29-N11	20660	80

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077503	20716	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387 [†]	80
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617 [†]	20
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295 [†]	20
Caelo	Dequaliniumchlorid	180794	24011	40
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009	24082	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387SI	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617SI	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953SI	40
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266SI	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362SI	40

- 168 953 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 142 Spektren von 101 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-02	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	12B14-N01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	13348805	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-02	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-02	4
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03-292286	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-01	10
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218401	7
Lamotte/Spangroh	Dequaliniumchlorid	15218404	1
Fagron	Dequaliniumchlorid		2
Fag / Noweda	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	215I-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077510	8
LEBSA/Phoenix	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	121000803	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	3
S.Binder	Dequaliniumchlorid	1210008-04	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-04	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361911	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	13/26-N10	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	135070-0001	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	4
Fagron	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	6
Raben-Apotheke Mildenau	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
Lebsa/AHD	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	1405012-02	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-01	6
Fagron	Dequaliniumchlorid	1407029-01	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Allianz Healthcare	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Gehe	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218404	4
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218407	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402805	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-304432	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16B04304432	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	1
Anzag	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	3613A-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	5315I-01325	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1010022-01	2
Phönix	Dequaliniumchlorid	10127-N02Retest	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	10H05-N07	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1110002-01	3
EuRho	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	1
Anzag ek:7.89EUR	Dequaliniumchlorid	11166204	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166204	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166209	1
Alliance Health	Dequaliniumchlorid	12077508	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077508	3
AHD, 24.09.2013	Dequaliniumchlorid	12077508	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-03	2
Noweda	Dequaliniumchlorid	12b14-n05	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	12B14-N05	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12D05-N09	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	15061204	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	220812K2	1
GEHE	Dequaliniumchlorid		1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1103045-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid		1

- 81 755 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 774 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	73 186
Typ B	0	680	185	168 953
Typ C	0	104	38	81 755

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	78,6127 % (> 78,2659 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	73,2394 % (> 71,1268 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21269	21296	25,42	40,19

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21296	21296	0,00	32,80
21387	21296	9,40	39,76
21617	21296	9,27	41,42
22295	22295	0,00	42,45
22953	21296	19,86	37,91
23121	23121	0,00	54,71
23266	23362	15,28	47,38
23362	23362	0,00	44,41
24142	24142	0,00	57,21

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexamethason**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20009-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethason; Dexamethasonum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21289	40	1407432
Caelo	Dexamethason	13084315	21403	40	AR-15-FG-006810-01
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364	30	20160225*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914	40	20161212*
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168	40	20160711
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI	30	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914SI	37	20161212*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 257 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 329 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 683 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- 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
Caelo	Dexamethason	81002179	20009	30
Euro OTC	Dexamethason	1012005-01	20188	45
Caelo	Dexamethason	13084306	21062	40
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	21078	40
Caelo	Dexamethason	13084315	21403 [†]	20
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850	60
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364 [†]	15

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dexamethason	15054627	23169	40
Caelo	Dexamethason	171042	23331	40
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692	40
Caelo	Dexamethason	172856	23841	40
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136	40
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850SI	45
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI [†]	15
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168SI	30
Caelo	Dexamethason	15054627	23169SI	20
Caelo	Dexamethason	171042	23331SI	24
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692SI	26
Caelo	Dexamethason	172856	23841SI	40
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136SI	33

- 169135 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 605 Spektren von 243 *Apo-Ident*-Kunden aus 163 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 158 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix Goettin	Dexamethason	117113352302	1
Euro OTC	Dexamethason	10369920	2
Caelo	Dexamethason	10369921	2
Caelo	Dexamethason		3
Fagron	Dexamethason	11D26-N10	4
Fagron	Dexamethason	11L08-N01	4
Caelo	Dexamethason	12033301	4
Caelo	Dexamethason	11D26-N10	1
Caelo	Dexamethason	12033315	4
Euro OTC	Dexamethason	1209008-01	11
Caelo	Dexamethason	12033317	6
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	29
Euro OTC	Dexamethason	120900802	2
Euro OTC	Dexamethason	120908-01	1
Fagron	Dexamethason	12B06-N12	6
unbekannt	Dexamethason	12D26-N09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	13030007-01	1
Euro OTC	Dexamethason	13030007	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dexamethason	1303007-01	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	31
Euro OTC	Dexamethason	130300701	4
Symbiotica	Dexamethason	1303007-01	1
EuRho	Dexamethason	1303007-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-02	7
Euro OTC	Dexamethason	130300702	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007-03	23
Caelo	Dexamethason	1303007-03	1
Noweda	Dexamethason	1303007-03	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	1303007-03	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Dexamethason	13084304	1
Caelo	Dexamethason	13084306	4
GEHE 12.03.2014	Dexamethason	13084306	1
Caelo	Dexamethason	13084307	3
Holdermann	Dexamethason	13084308	1
Fagron	Dexamethason	13084308	1
Sanacorp	Dexamethason	13084308	1
Caelo	Dexamethason	13084308	2
Caelo	Dexamethason	13084309	1
Caelo	Dexamethason	13084310	7
Gehe 8.04.2014	Dexamethason	13084310	2
Phoenix	Dexamethason	13084313	2
Caelo	Dexamethason	13084313	3
Caelo	Dexamethason	13084316	2
Caelo	Dexamethason	13084317	7
Gehe	Dexamethason	13084317	1
Caelo	Dexamethason	13084319	4
Caesar & Loretz/Noweda	Dexamethason	13084319	1
Caelo	Dexamethason	13084320	3
Caelo	Dexamethason	1335213	1
Caelo	Dexamethason	13352302	7
Caelo	Dexamethason	13352304	1
Caelo	Dexamethason	13352308	7
Berkel AHK	Dexamethason	13352309	1
Caelo	Dexamethason	13352310	10
Caelo	Dexamethason	13352309	1
Sanacorp	Dexamethason	13352309	1
Euro OTC	Dexamethason	13352309	1
Phönix Gotha	Dexamethason	13352311	1
Caelo	Dexamethason	13352311	1
Caelo	Dexamethason	13352312	12
Caelo	Dexamethason	13352315	1
Fagron	Dexamethason	13D12-N19	1
Caelo	Dexamethason	13G08-N13	2
Fagron	Dexamethason	13G08-N13	5
Phoenix	Dexamethason	13g08n13	1
Fagron	Dexamethason	13L30-B34-289691	1
Caelo	Dexamethason	14196402	4
Fagron	Dexamethason	14A22-B03	2
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290700	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290701	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-294030	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01	1
Euro OTC	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294032	1
Fagron	Dexamethason	15/04-B04-315528	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	1504610	1
Caleo	Dexamethason	15054602	2
Gehe	Dexamethason	15054602	2
Caelo	Dexamethason	15054602	5
Noweda	Dexamethason	15054602	1
Caelo	Dexamethason	15054603	2
Fagron	Dexamethason	15054603	1
Caelo	Dexamethason	15054605	5
Caelo	Dexamethason	15054606	9
Sanofi-Chimie FR/Noweda	Dexamethason	15054606	2
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054606	2
Caelo	Dexamethason	15054609	6
Caelo	Dexamethason	15054610	1
PH Euro 8,0	Dexamethason	15054610	1
Caelo	Dexamethason	15054611	5
Fagron	Dexamethason	15054614	1
Caelo	Dexamethason	15054614	1
Caelo	Dexamethason	15054617	6
caesar	Dexamethason	15054617	1
Caelo	Dexamethason	15054618	2
Caelo	Dexamethason	15054620/170314D	1
Caelo	Dexamethason	15054621	4
Euro OTC	Dexamethason	15054621	1
Gehe	Dexamethason	15054621	1
Caelo	Dexamethason	15054622	15
caesar&lorenz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054622	3
Sanofi-Chimie FR/Noweda	Dexamethason	15054622	1
Caelo	Dexamethason	15054623	5
Caelo	Dexamethason	15054627	2
Caelo	Dexamethason	15054628	7
Gehe	Dexamethason	15054629	1
Caelo	Dexamethason	15054629	3
Caelo	Dexamethason	15054631	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	15054631	1
Caelo	Dexamethason	15215601	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01	1
Fagron	Dexamethason	15a05-b01-304636	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304636	2
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-034636	1
Caelo	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	15C16-B07	1
Fagron	Dexamethason	15C16-B07-308252	2
Phoenix	Dexamethason	15I04-B04	1
Fagron	Dexamethason	15I04-B04-315528	1
PHÖNIX	Dexamethason	15K17-B07	1
Fagron	Dexamethason	15K17-B07	1
Fagron	Dexamethason	15K17-B07-321457	1
Fagron	Dexamethason	16/06-B03-327323	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-01	16
Euro OTC	Dexamethason	160105201	2
Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-02	14
Symbiotica/Noweda	Dexamethason	1601052-02	1
EuRho Anzag	Dexamethason	1601052-02	1
Caelo	Dexamethason	1601052-02	1
Caelo	Dexamethason	160821D	1
Euro OTC	Dexamethason	1611001-01	18
Noweda/Apomix	Dexamethason	1611001-01	1
Euro OTC	Dexamethason	161100101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ebert-Jacobi	Dexamethason	1611001-01	1
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327488	2
Fagron	Dexamethason	16F01-B05	1
Caelo	Dexamethason	1704204	1
Caelo	Dexamethason	1704203	1
Euro OTC	Dexamethason	1708004-01	3
Caelo	Dexamethason	17081716	1
Fagron	Dexamethason	17104203	1
Tianjin Tianyao Pharmaz...	Dexamethason	17104203	1
Caelo	Dexamethason	17104204	1
Caelo	Dexamethason	17104211	1
Caelo	Dexamethason	17332402	1
Caelo	Dexamethason	17332404	3
Fagron	Dexamethason	17C13-B07-332461	1
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-338016	1
Euro OTC	Dexamethason	180208D/1611001-01	1
Fagron	Dexamethason	2314A-01327	1
Fagron	Dexamethason	700107-0002	1
Euro OTC	Dexamethason	alt2412A-01327	1
Euro OTC	Dexamethason	DB003/0213	3
Euro OTC	Dexamethason	L53613	1
Fagron	Dexamethason	7H21N03	1
Caelo	Dexamethason	90939399	1
Phönix Gotha	Dexamethason	9383629	1
Fagron	Dexamethason	9383631	1
Caelo	Dexamethason	9383631	1
Caelo	Dexamethason	10369917	1
Caelo	Dexamethason	10369919	1
Phönix Gotha	Dexamethason	10369919	1
Caelo	Dexamethason	10369920	6
ANZAG am 29.05.2012	Dexamethason	10369920	1
Gehe	Dexamethason	10369920	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Dexamethason	10369922	1
Phoenix	Dexamethason	10369928	1
Euro OTC	Dexamethason	1107006-01	1
Euro OTC	Dexamethason	110700601	1
Noweda	Dexamethason	1107006-02	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-01	6
Noweda	Dexamethason	1111055-01	2
Euro OTC	Dexamethason	111105501	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-02	3
Fagron	Dexamethason	11F30-N02	1
Euro OTC	Dexamethason	12030320	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-01	6
Anzag	Dexamethason	1203032-01	1
Phönix	Dexamethason	120303201	1
Fagron	Dexamethason	1203032-02	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-02	4
Caelo	Dexamethason	12033304	1
Caelo	Dexamethason	12033305	4
Anzag 18.06.2013	Dexamethason	12033305	1
Caelo	Dexamethason	12033306	1
Caelo	Dexamethason	12033307	6
Phönix	Dexamethason	12033306	1
Caelo	Dexamethason	12033308	2
Sanofi-Chimie, FR/ Noweda	Dexamethason	12033308	1
Caelo	Dexamethason	12033312	2
Caelo	Dexamethason	12033314	7
gehe 30.09.13	Dexamethason	12033314	2
Phönix	Dexamethason	12033314	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix Gotha	Dexamethason	12033315	1
GEHE	Dexamethason	12033317	1
Caelo	Dexamethason	12033318	5
Gehe	Dexamethason	12033318	1
Euro OTC	Dexamethason	1209006-02	1
Euro OTC	Dexamethason	1209008	1
Fagron	Dexamethason	1209008-01	1
Pharmacia&Upjohn Comp	Dexamethason	1209008-02	1
Gehe	Dexamethason	120900802	1
Caelo	Dexamethason	12091306	1
Phönix 10.01.2013	Dexamethason	12165803	1
Caelo	Dexamethason	12165803	1
Caelo	Dexamethason	12165804	2
Anzag	Dexamethason	1233305	1
Fagron	Dexamethason	12D26-N09	2
Fagron	Dexamethason	12D26-NH09	1
Fagron	Dexamethason	12H21-N11	4
Caelo	Dexamethason	13084304	2
Caelo	Dexamethason	13084305	4
Caelo	Dexamethason	130854306	1
Caelo	Dexamethason	13084314	1
Gehe	Dexamethason	13D12-N09	2
Fagron	Dexamethason	13D12-N09	3
Caelo	Dexamethason	13D12-N09	1
Euro OTC	Dexamethason	2803211327	1
Euro OTC	Dexamethason	1512211327	1
Caelo	Dexamethason	3084310	1
Euro OTC	Dexamethason	5213A1327	1
Caelo	Dexamethason	72134487	1
Euro OTC	Dexamethason		1
Caelo	Dexamethason	DM-MIC10005K	1
Fagron	Dexamethason	DZ11005K12B06-N12	1
Euro OTC	Dexamethason	DZ11005K	1
Gehe	Dexamethason	1203032-02	1

- 81 292 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 671 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	257	0	73 329
Typ B	0	667	16	169 135
Typ C	0	598	7	81 292

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,6654 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,6574 % (> 97,2182 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,8430 % (> 98,3471 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21289	21289	0,00	46,16
21403	21403	0,00	11,05
22364	22364	0,00	9,65
22914	22914	0,00	9,74
23168	21289	7,54	48,81

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexamethasonacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20313-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethasonacetat; Dexamethasoni acetat; Dexamethasonum aceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Dexamethasonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	21301	40	1412430
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593	40	1502537
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614	40	20140620

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815	40	20140807
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI	30	20140620
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI	30	20140807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 366 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 396 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.
- 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	Dexamethasonacetat	11093210	20313	40
Caelo	Dexamethasonacetat	10145912	20325	40
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593 [†]	20
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614 [†]	20
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815 [†]	20
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437	60
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693	40
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253	40
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI [†]	15
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI [†]	15
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437SI	42
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693SI	24
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253SI	20

- 169422 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 130 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 57 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-01	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-02	6
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-03	1
Noweda	Dexamethasonacetat	1110007-02	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100404	3
Caelo	Dexamethasonacetat	13100407	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13100408	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13260701	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13260702	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	3
Caelo	Dexamethasonacetat	13260705	2
Caelo	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-02	6
Euro OTC	Dexamethasonacetat	140502402	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-03	11
Caelo	Dexamethasonacetat	140502403	1
Apomix/AHD	Dexamethasonacetat	1405024-03	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-04	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14200201	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14200205	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200208	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379602	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379607	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379609	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14379611	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379615	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14379616	4
Caelo	Dexamethasonacetat	15243201	1
Caelo	Dexamethasonacetat	15243202	5
Caelo	Dexamethasonacetat	16106602	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
Phönix	Dexamethasonacetat	16106603	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106604	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603/171025DM	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106608	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106610	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106611	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106612	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106613	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	16106613	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106616	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011-01	2
Caelo	Dexamethasonacetat		1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093211	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093215	1
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
EuRho	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021801	4
Caelo	Dexamethasonacetat	12021803	3
VDL	Dexamethasonacetat	12021803	1
GEHE	Dexamethasonacetat	12021805	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021814	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13100403	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13100401	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100406	1
Noweda	Dexamethasonacetat	13100406	1
Caelo	Dexamethasonacetat	22/AKD2	1
Phönix	Dexamethasonacetat		1
Caelo	Dexamethasonacetat	3913Q-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	4113I-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	5/AD1	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021811	1
euopharma	Dexamethasonacetat	1110007-01	1

- 81 767 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 777 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	73 366
Typ B	0	393	3	169 422
Typ C	0	129	1	81 767

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,2424 % (> 98,4848 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,2308 % (> 96,9231 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21301	21301	0,00	30,46
21593	21593	0,00	36,46
21614	21301	6,21	35,40
21815	21593	8,83	35,33

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22318-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat; Dextromethorphan hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
 Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
 AA004 *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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dextromethorphan...	15D23-B07-308849	22318	40	AR-16-FG-008487-02
Fagron	Dextromethorphan...	16A22-B03-321371	23103	40	20160205
Fagron	Dextromethorphan...	17B28-B01-341594	23780	40	20170612

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.
- 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
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	15D23-B07-308849	22318 [†]	20
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	15D23-B07-308849	22326	60
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16E23-B02-329706	23593	40
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	18B09-B02-350261	24288	40
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	14H27-B04-299502	entfällt	7
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16A22-B03-321371	entfällt	5

- 169 646 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

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

Typ C Spektren 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 *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-...	16A22-B03-319331	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	172	0	169 646
Typ C	0	1	0	81 896

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,5116 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22318	22318	0,00	45,51
23103	22318	3,28	44,80
23780	22318	4,73	44,71

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **D-Galactose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20326-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

D-Galactose; D-(+)-Galactose 99%; D-Galactopyranose; Galactose; Galactosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *D-Galactose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *D-Galactose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Falcento	D-Galactose	007223PF3	20894	40	20130128
Fagron	D-Galactose	13I13-B40-287993	21762	40	AR-15-FG-008936-01
Fagron	D-Galactose	14H05-B09-310972	22259	40	20140818

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose.
- 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
inalc	D-Galactose	00372PF1	20259	30
Kaden Biochemicals	D-Galactose	013	20326	40
Fagron	D-Galactose	11F30-N08	20839	40
Hirundo	D-Galactose	6878838-1209	20841	40
Fagron	D-Galactose	13I13-B40-287993	21762 [†]	20
Fagron	D-Galactose	14H05-B09-310972	22259 [†]	20
Fagron	D-Galactose	15G13-B04-320810	23106	40
Fagron	D-Galactose	15G13-B04-320810	23595	40

- 169 548 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 31 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	D-Galactose	12223PF4	2
inalco	D-Galactose	212619PF5	1
Falcento	D-Galactose	1223PF4	3
Falcento	D-Galactose	122PF4	1
Falcento	D-Galactose	2223PF4	3
Falcento	D-Galactose	222PF4	1
Falcento	D-Galactose	5223PF4	3
Falcento	D-Galactose	2014	1
Falcento	D-Galactose	13223PF4	1
Phönix	D-Galactose	39223PF3	2
Falcento	D-Galactose	10440003	2
Falcento	D-Galactose	48223PF2	1
Denk	D-Galactose	10440003	1
Phönix 04.03.2014	D-Galactose		1
Fagron	D-Galactose	16G22-B01-329906	1
falcento	D-Galactose	322619PF5	1
Fagron	D-Galactose	10E06-N01	1
Fagron	D-Galactose	11L19-N07	1
Fagron	D-Galactose	12B09-N02	1
Ruth	D-Galactose	142185443	1
Denk	D-Galactose		1
AppliChem	D-Galactose	2K003859	1

- 81 866 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 813 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	199	71	169 548
Typ C	0	31	0	81 866

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	73,7037 % (> 72,5926 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 80,6452 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20894	21762	11,65	49,34
21762	21762	0,00	48,23
22259	21762	4,92	48,97

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diclofenac-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20022-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diclofenac-Natrium; Diclofenacum natricum; Natrii diclofenaci

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Diclofenac-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	20883	29	20120815
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	20886	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	21261	40	20130123

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467	40	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470	40	20130826
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016	22694	40	20160808*
Caelo	Diclofenac-Natrium	163492	23037	40	20170112*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 269 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 317 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- 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	Diclofenac-Natrium	80110508	20022	30
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	21330	40
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467 [†]	20
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470 [†]	20
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-307452	21979	60
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026	23872	40

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

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

- 169608 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 183 Spektren von 88 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 65 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diclofenac-Natrium	5041401	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	5081501	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	10031505	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	11091404	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	111104001	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214202	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12214220	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05-289773	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214304	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214308	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214309	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	9
Fischar/Phönix	Diclofenac-Natrium	13214311	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214312	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214316	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214317	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214318	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	13H22-N10	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	5
Noweda	Diclofenac-Natrium	1403013-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-02	8
EurRho/ Anzag	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-03	3
Phönix	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14031411	1
Fargron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-01	15
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-02	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169604	6
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169609	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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	Diclofenac-Natrium	15169613	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169615	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169616	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169617	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278502	3
Gehe	Diclofenac-Natrium	15278502	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278506	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278507	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-314450	2
AHD	Diclofenac-Natrium	15D14B04314450	1
Fagron	Diclofenac-Natrium		1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Phoenix	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-324025	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	2
Fargon GmbH & Co.KG	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-327802	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-01	10
Caelo	Diclofenac-Natrium	1607016-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-02	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-03	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039203	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	25041403	1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	3616Q-02994	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	RDS/1405/0159A	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	10335805	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	11091201	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1111040-01	2
Noweda	Diclofenac-Natrium	11301804	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11G12-N06	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-01	7
Gehe	Diclofenac-Natrium	1206026-01	2
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	1206026-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-02	7
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214205	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214206	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	3
Anzag Kassel 270812	Diclofenac-Natrium	12A10-N03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12G02-N07	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	13111203	1
Europarm/Otto	Diclofenac-Natrium	135796	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214303	1

- 81 714 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 763 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	269	0	73 317
Typ B	0	210	0	169 608
Typ C	0	181	2	81 714

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,7695 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,9071 % (> 97,2678 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20883	23037	5,93	57,08
20886	23037	7,10	56,79
21261	23037	6,58	58,19
21467	23037	6,01	55,67
21470	23037	8,08	57,65
22694	22694	0,00	62,95
23037	23037	0,00	55,60

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diltiazemhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20043-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diltiazemhydrochlorid; Diltiazemi hydrochloridum; Diltiazemum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diltiazemhydroch...	14C12-B04	21270	40	20140417
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21300	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	161908	22631	40	20160715*
Fagron	Diltiazemhydroch...	16G20-B03-328133	23016	40	20160829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.
- 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	Diltiazemhydrochlorid	91400279	20043	30
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	21406	60
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	21407	60
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	23015	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170432	23325	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173370	23826	40

- 169 548 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

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

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.

- 1076 Spektren von 314 *Apo-Ident*-Kunden aus 257 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 252 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1091503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212421	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11E18-N04	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12/AKD12	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133014	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133022	14
Nachprüfung	Diltiazemhydrochlorid		1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	18
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13031501	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196104	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196106	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196105	21
11.08.14 Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346901	9
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346902	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346903	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346904	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346905	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346908	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346915	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	133469902	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	1359680007	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	135968-0009	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	26
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	2
Kuerzel	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24B04286569	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286571	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-289432	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1405904	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059133	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059502	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059503	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059513	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059514	14
Berkel AHK	Diltiazemhydrochlorid	14059514	2
phönix	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Cealo/Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595143	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059515	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059521	2
Sanacop	Diltiazemhydrochlorid	14059523	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318402	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318403	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318409	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14318409	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14318409	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318410	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318412	16
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318413	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318414	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318416	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1459513	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04292757	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04-294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	22
AHD	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292757	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292759	1
Apomix/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294134	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22B08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08299781	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
sittig	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14g22b08299781	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299782	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299783	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15/246/DI	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212801	10
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15212801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212802	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212806	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1521806	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230000000000000000	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230501	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230502	11
Chiesi/Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230502	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230503	10
Phönix Gotha	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230507	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230510	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230512	11
allianz	Diltiazemhydrochlorid	15230512	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230513	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230514	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230516	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414301	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414302	12
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414303	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414304	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414305	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414309	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414310	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414313	10
Jenne	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414314	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414319	16
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414319	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414320	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15435807	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414321	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-b01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305399	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305399	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305400	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305401	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-310792	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15g20-b08-314375	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	160415D	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190805	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190806	6
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Sanacorp WE 17.02.17 E...	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190807	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190810	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190813	8
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190814	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190818	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A14-B11-322153	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-316667	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316667	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16a18-b07-318732	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11	6
Piramal Enterprise Ltd ...	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320568	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320849	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322152	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11322152	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322642	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	3
Hedinger GmbH	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	6
Fagron/Kehr	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	2
phönix	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328253	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16GH20-B03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043202	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043203	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043204	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043205	4
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17043205	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043207	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043215	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043216	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043217	5
p&m cosmetics/gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043218	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043219	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043224	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043228	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043230	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170602DH/16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337012	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733712	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333704	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334192	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-334837	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-336727	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341597	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	180320DHC/17043218	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18061511	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	22082014A	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23121402	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	25041401	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	261115DHC	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0641216	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-0314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-01314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-13114	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	612213562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	9J14-N17	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-10515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	6031302	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10069509	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212404	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212411	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10808-N01	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212413	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10D28-N23	1
Fiebig ek:12.27 01.08.12	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11-01-N08	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11091301	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134113	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134107	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134115	4
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	11134117	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134117	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134119	1
Fiebig 10.09.12 ek: 13,...	Diltiazemhydrochlorid	11134119	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134121	2
Phönix 13.11.12	Diltiazemhydrochlorid	11A17-N13	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I01-N08	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11J28-04511	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11J28-N05	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I012-N08	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Piramal Healthcare Ltd...	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133008	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133006	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133008	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133009	7
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133010	16
Kehr	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133011	4
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133023	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133028	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133029	3
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133029	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133032	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176801	2
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Anzag, 03.11.2012	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176804	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12177101	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12d05-n07	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-n07	1
Phönix, 28.03.2013	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N070	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N100102/574	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	1
Piramal Healthcare LTD.	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	2
Alliance Healthcare	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1319604	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12K07-N02	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196103	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196104	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196107	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1334609	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346914	1
Alliance Health	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13a02-n05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02N05	3
AHD, 26.08.13	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	11
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	1
Bombastus	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N005	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-No5	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286570	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286571	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305299	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20160812-1	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2310213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2704213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3313U-03562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3713M-03562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3948/V03/18	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-04511	1
Herbasinica	Diltiazemhydrochlorid		1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-19911	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196106	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid		1
VDL;18.02.15;15,95EUR	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414312	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305400	2
Sanacorp, 18.02.17, 16,...	Diltiazemhydrochlorid	16190807	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134121	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1233011	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-294134	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134101	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134115	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1396103	1

- 80 821 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 579 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	270	0	169 548
Typ C	0	1039	37	80 821

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,5613 % (> 96,2825 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21270	22631	13,44	48,70
21300	22631	11,36	41,32
22631	22631	0,00	49,77
23016	22631	17,04	48,57

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dimethylfumarat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21558-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dimethylfumarat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Dimethylfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dimethylfumarat	13269801	21558	40	1506634
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	21833	40	20141125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Dimethylfumarat*.
- 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	Dimethylfumarat	13269801	21558 [†]	20
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	21833 [†]	20
Euro OTC	Dimethylfumarat	1601013-01	23907	40

- 169 738 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Dimethylfumarat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	80	0	169 738
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21558	21558	0,00	65,95
21833	21558	5,27	60,19

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diphenhydraminhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20186-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenhydraminhydrochlorid; Diphenhydramini hydrochloridum; Diphenhydraminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diphenhydraminhy...	12329816	21464	30	20121119
Caelo	Diphenhydraminhy...	16004901	23235	40	20160122
Fagron	Diphenhydraminhy...	16C25-B03-331026	23262	40	AR-17-FG-015432-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 476 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- 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	Diphenhydraminhydrochlorid	82811299	20186	50
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	82811179	20321	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	21304	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	21464 [†]	30
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	23206	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	172276	23803	40

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

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

Typ C Spektren 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.

- 81 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2041403	1
PHOENIX 29.01.2013	Diphenhydraminhydrochlorid	120208	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Phönix WE: 07.01.14 EK...	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329815	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13100462	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331810	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331813	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13343104	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	13A14-B40-293346	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072602	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072603	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072608	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072609	5
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072614	5
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072630	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220403	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220404	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220405	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004908	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004910	2
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	16C25-B03-331026	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1814A-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1912I-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	20071502	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2215I-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	31031508	1
Gatt-Koller	Diphenhydraminhydrochlorid	606030315	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	4061205	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	5121204	1
Finze	Diphenhydraminhydrochlorid	9F05-N04	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	10122030	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007702	1
Caesar/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007714	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007715	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007720	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007721	3
Phoenix, 18.09.2012	Diphenhydraminhydrochlorid	12F28-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12F28-N01	1
Anzag 16.03.2013	Diphenhydraminhydrochlorid	12J04-N02	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12J04-N02	2
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12L17-N03	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	13A14-B40	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	25071306	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007713	1

- 81 816 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 789 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Diphenhydraminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenhydraminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	73 476
Typ B	0	239	1	169 578
Typ C	0	53	28	81 816

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	65,4321 % (> 61,7284 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21464	23262	20,58	44,70
23235	23262	10,99	44,78
23262	23262	0,00	45,32

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diphenylcyclopropenon
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20934-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenylcyclopropenon; Diphenylcyclopropenonum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Diphenylcyclopropenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diphenylcyclopro...	12L17-N07	20934	40	1407599
Fagron	Diphenylcyclopro...	15J12-B01-316620	22362	40	9341
Fagron	Diphenylcyclopro...	16F02-B10-329708	23070	40	20160822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 137 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.
- 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
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	21342	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	21539	35
Fagron	Diphenylcyclopropenon	15J12-B01-316620	22362 [†]	20
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-326265	23071	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-327812	entfällt	2

- 169 681 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Frago/Noweda	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-324263	2
Euro OTC	Diphenylcyclopropenon	17B-13B02-334769	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	22	115	169 681
Typ C	0	3	0	81 894

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	16,0584 % (> 13,8686 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20934	20934	0,00	30,11
22362	22362	0,00	24,34
23070	22362	12,14	26,25

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dithranol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20032-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dithranol; 1,8-Dihydroxyanthranol; Cignolin[®]; Dithranolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Dithranol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dithranol	1702022-01	24153	40	1809448
Caelo	Dithranol	18115302	24169	40	1811302
Fagron	Dithranol	18B23-B05-348137	24172	40	20180430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 161 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.
- 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	Dithranol	90987209	20032	32
Audor Pharma	Dithranol	zu erfassen	20187	49
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	20873	40
Audor Pharma	Dithranol	APOP_DNL711/17/001D	24173	40

- 169 657 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 108 Spektren von 75 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Dithranol	APDT/386/2012D	1
Euro OTC	Dithranol	1008011-01	1
Euro OTC	Dithranol	1008011-02	4
Caelo	Dithranol	11064501	1
Fagron	Dithranol	11L20-N13	1
Caelo	Dithranol	12014504	2
Caelo	Dithranol		1
EuRho	Dithranol	1203025-01	1
Caelo	Dithranol	120302501	1
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	17
Caelo	Dithranol	120302502	1
Noweda	Dithranol	1203025-02	1
Phönix	Dithranol	1203025-02	1
Anzag	Dithranol	120302502	1
Caelo	Dithranol	1203025-02	1
Caelo	Dithranol	1212I-01274	1
Caelo	Dithranol	12236811	4
Caelo	Dithranol	12375302	4
Caelo	Dithranol	12375305	1
Caelo	Dithranol	12375402	1
Caelo	Dithranol	12375403	1
Caelo	Dithranol	13120503	1
Euro OTC	Dithranol	1311029-01	1
Caelo	Dithranol	13120504	1
Caelo	Dithranol	13120702	1
Fagron	Dithranol	13A30-N01	4
Fagron	Dithranol	17710I-01274	1
Euro OTC	Dithranol	20280812-1	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011	3
Caelo	Dithranol	27111206	1
Euro OTC	Dithranol	2902060-02	1
Euro OTC	Dithranol	56/11072013	1
Audor Pharma	Dithranol		1
Anzag 17.07.2012	Dithranol	APDT/365/2011D	1
Phönix 12.12.12	Dithranol	APDT/365/2011	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011D	1
Audor Pharma	Dithranol	ApDt/365/2011D	1
Caelo	Dithranol	APDT/3652011D	1
Noweda	Dithranol	APDT/375/2012	1
Sanacorp	Dithranol	APDT/375/2012	1
Fagron	Dithranol	APDT/375/2012D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/375/2012D	14
Gehe	Dithranol	APDT/375/2012D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3752012D	2
Gehe/Audar	Dithranol	APDT3752012D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/351/2010D	1
Caelo	Dithranol	APDT/365/2011D	1
Anzag/	Dithranol	APDT3652011	1
Caelo	Dithranol	APDT/375/2012D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3902013D	1
Euro OTC	Dithranol		1
Fagron	Dithranol	Ch13A30-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Dithranol	DT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/365/2011D	1
Euro OTC	Dithranol	DT/370/2012	1
Noweda	Dithranol	DT/375/2012D	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/375/2012D	2
Caelo	Dithranol	12014502	1
Caelo	Dithranol	12236809	1
Caelo	Dithranol	12375601	1
Gehe	Dithranol	1311029-01	1
Caelo	Dithranol	13120502	1

- 81 789 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 785 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dithranol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dithranol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	40	121	169 657
Typ C	0	7	101	81 789

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	24,8447 % (> 22,9814 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	6,4815 % (> 3,7037 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24153	24153	0,00	52,50
24169	24169	0,00	61,68
24172	24169	4,43	62,60

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Doxycyclinhyclat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20796-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxycyclinhyclat; Doxycyclini hyclas; Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Doxycyclinhyclat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20796	40	1404233
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20821	40	20120807
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312218	22242	40	20150216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Doxycyclinhyclat*.
- 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
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312218	22242 [†]	20
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	23118	40
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-349567	24170	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Löwen City-Apotheke Bar...	Doxycyclinhyclat	2042015	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	13D24-B40-298948	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	1603008	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16106-Bo2	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16106-B02	1
Sanacorp	Doxycyclinhyclat	16106-B02-335675	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16106-B02-330167	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Doxycyclinhyclat	10022014	1

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 825 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	98	2	169 718
Typ C	0	9	0	81 888

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20796	20796	0,00	32,25
20821	20796	1,88	31,82
22242	20796	10,43	32,65

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Doxylaminhydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20315-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxylaminhydrogensuccinat; Doxylamini hydrogenosuccinas; Doxylaminsuccinat; Doxylaminum succinicum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxylaminhydroge...	14F03-B01-293498	21542	40	1410524
Fagron	Doxylaminhydroge...	15F01-B04-309189	22601	40	AR-16-FG-011361-01
Caelo	Doxylaminhydroge...	15203906	23085	40	20151112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Doxylaminhydrogensuccinat*.
- 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
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	700296	20315	40
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-293498	21542 [†]	20
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15203906	23086	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	172047	23626	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 46 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E29-N03	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-296846	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	14k27-B07	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04B01327356	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12G10-N03	6
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	7
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13E29-N03	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811420001	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13/26-N14	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03B01293498	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-296845	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07-303356	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-317385	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04B01321379	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	483875887	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11G20-N10	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11K17-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12K21-N01	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811328003	1

- 81 851 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 811 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	40	6	81 851

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	86,9565 % (> 80,4348 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21542	21542	0,00	26,20
22601	22601	0,00	31,29
23085	22601	9,88	32,66

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Drofeninhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20320-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Drofeninhydrochlorid; Drofenini hydrochloridum; Drofeninum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Drofeninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Drofeninhydrochl. ...	13I09-N05	21275	40	20130524
Fagron	Drofeninhydrochl. ...	15G01-B04-330979	23233	40	AR-17-FG-015434-02

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Drofeninhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Drofeninhydrochlorid	10K29	20320	40
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-323028	22807	40
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-330979	23412	40
Fagron	Drofeninhydrochlorid	18A18-B99-345993	24106	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Drofeninhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Drofeninhydrochlorid	11J24-N01	1
Fagron	Drofeninhydrochlorid	12D04-N03	1

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	2	0	81 895

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21275	23233	7,59	49,30
23233	23233	0,00	50,50

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eosin gelblich**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20571-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eosin gelblich; Eosinum natricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Eosin gelblich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	20900	55	20120607
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	20932	40	20130925
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	21208	40	20130925

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	22261	40	1604114
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22534	40	1608469
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22660	40	1801115
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22816	40	1705197
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	23975	40	1805338

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 335 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 251 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.
- 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
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	20571	40
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	20900 [†]	5
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	22261 [†]	20
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22535	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.

- 169 713 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 47 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	4
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	6
Caelo	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Fagron	Eosin gelblich	13f14-T01-017395	1
Caelo	Eosin gelblich	13I11-N03	1
Caelo	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M05	3
sanacorp	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Gehe	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Fargon	Eosin gelblich	14H28-M09	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	2
Caelo	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01T03025959	1
Fagron	Eosin gelblich	17372-87-1	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/15/13	1
Fagron	Eosin gelblich	11E25-N01	1
Fagron	Eosin gelblich	11F21-N10	1
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	1
Caelo	Eosin gelblich	12e25-n01	1
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	4
Sanacorp	Eosin gelblich	12E25-N01	1
Fagron	Eosin gelblich	12H28-N08	3
Fargon/Sanacorp	Eosin gelblich	13/11-No3	1
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	1
Fagron	Eosin gelblich	2512A-01357	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/16/11	2
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M09	2
Caelo	Eosin gelblich	12e25n01	1

- 81 850 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	332	3	73 251
Typ B	0	65	40	169 713
Typ C	0	30	17	81 850

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	99,1045 % (> 98,2090 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	61,9048 % (> 59,0476 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	63,8298 % (> 57,4468 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20900	22660	10,11	87,94
20932	22816	11,84	80,15
21208	22660	9,60	78,44
22261	22261	0,00	61,36
22534	22534	0,00	64,27
22660	22660	0,00	86,03
22816	22816	0,00	80,30
23975	23975	0,00	69,94

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ephedrinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20993-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ephedrinhydrochlorid; Ephedrini hydrochloridum; Ephedrinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ephedrinhydrochl...	12017217	20993	40	1511635
Caelo	Ephedrinhydrochl...	13323305	21322	40	20131113
Caelo	Ephedrinhydrochl...	14378502	21803	40	20150106
Caelo	Ephedrinhydrochl...	161197	22436	40	20160420*
Fagron	Ephedrinhydrochl...	17G05-B05-337987	23927	40	20170901

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ephedrinhydrochlorid*.
- 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	Ephedrinhydrochlorid	10103408	20228	40
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	21803 [†]	20
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	161197	22436 [†]	20
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	15H28-B02-316349	23073	40
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	171736	23672	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 48 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GATT-KOLLER/PHOENIX	Ephedrinhydrochlorid	915/03141314	2
Phoenix 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	1332303	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Gehe am 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	13323303	1
PHOENIX 10.03.2014	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323305	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323309	1
Phönix	Ephedrinhydrochlorid	13323315	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323310	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323316	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13L30-B36	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	14378503	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378506	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378507	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378510	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	15179302	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	16119702	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119703	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715200218P301	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006701	1
Gatt-Koller / Phoenix	Ephedrinhydrochlorid	18502141114	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103425	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126407	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Ephedrinhydrochlorid	11126411	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126414	1
Anzag, 24.10.2012	Ephedrinhydrochlorid	12017205	2
Phönix 01.12.12	Ephedrinhydrochlorid	12017207	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017209	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017215	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	1
Phönix 05.11.2013	Ephedrinhydrochlorid	12017223	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017223	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	12017220	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13B19-N04	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	3967/V03/16	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	EphedrinHCL1	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	EphedrinHCL2	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017207	1

- 81 849 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 795 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	47	1	81 849

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,9167 % (> 91,6667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20993	20993	0,00	45,45
21322	20993	5,18	42,83
21803	20993	1,85	45,02
22436	22436	0,00	49,89
23927	22436	26,63	62,12

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Epinephrinhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20689-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Epinephrinhydrogentartrat; Adrenalinhydrogentartrat; Adrenalin tartras; Adrenalinum bitartaricum; L-Adrenalinbitartrat

Besondere Hinweise

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

- Hinweis zur Identifizierung von Epinephrinhydrogentartrat: Nach Einschätzung des BfArM ist Epinephrin und seine Salze als bedenkliches Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG eingestuft. Bedenkliche Arzneistoffe dürfen nicht in Verkehr gebracht werden und nicht an anderen Menschen angewendet werden.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Epinephrinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Epinephrinhydrog...	12120202	20689	40	1405614
Fagron	Epinephrinhydrog...	12L22-N04	20749	40	20120106
Caelo	Epinephrinhydrog...	12337804	21058	40	20121128
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21489	40	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21490	40	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21489SI	40	1603180

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 815 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.
- 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	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	21059	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21489 [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490 [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21494	60
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21489SI [†]	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490SI	60
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498SI	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323SI	35
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260SI	40

- 169 003 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 37 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-N07	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	11L22-N04	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239701	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337801	2
Alliance Health 12.03.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	1
Phoenix 22.5.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337804	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14301002	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	14E12-B02	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194102	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	15A13-B02-305559	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162746402	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16E09-B11-319882	4
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16e09-b11-319882	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	17111503	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12/02-N03	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	123337805	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-No70076/130	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007808	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-3	1
AHD 17.11.14 EK 7,60	Epinephrinhydrogentartrat		1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276402	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	10237109	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-1	1

- 81 860 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 806 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Epinephrinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Epinephrinhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	808	7	169 003
Typ C	0	37	0	81 860

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,1411 % (> 98,7730 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 83,7838 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20689	20689	0,00	49,91
20749	21489	11,92	49,64
21058	20689	6,45	49,47
21489	21489	0,00	50,17
21490	21489	15,07	50,82

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ergotamintartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21341-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ergotamintartrat; Ergotamini tartras; Ergotaminum tartricum

Besondere Hinweise

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361	30	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	22722	40	20150302
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361SI	30	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	22722SI	40	20150302

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 446 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 236 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ergotamintartrat*.
- 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
Fagron	Ergotamintartrat	13H02-N01	21341	100
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288648	21540	46
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288650	21556	60
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361 [†]	15
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	22361SI [†]	15

- 169 582 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Ergotamintartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	73 446
Typ B	0	178	58	169 582
Typ C	0	0	0	81 897

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	75,4237 % (> 74,1525 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22361	22361	0,00	50,21
22722	22361	12,96	57,47

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Erythromycin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20011-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Erythromycin; Erythromycinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	21056	40	20120607
Caelo	Erythromycin	13175601	21323	40	20130620
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651	40	1412542

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669	40	20140225
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890	40	20150925*
Caelo	Erythromycin	160792	22438	40	20160408*
Euro OTC	Erythromycin	1607038	22832	40	20160831*
Euro OTC	Erythromycin	1705038	23438	40	20170705*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 668 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.
- 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	Erythromycin	81907518	20011	80
Caelo	Erythromycin	10006107	20107	40
Fagron	Erythromycin	zu erfassen	21011	90
Fagron	Erythromycin	zu erfassen	21012	50
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651 [†]	20
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890 [†]	20
Caelo	Erythromycin	160792	22438 [†]	20
Caelo	Erythromycin	160795	22439	60
Caelo	Erythromycin	160797	22440	60
Caelo	Erythromycin	160796	22442	60
Caelo	Erythromycin	13175601	21323SI	48
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669SI	43
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890SI	57

- 169150 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1762 Spektren von 407 *Apo-Ident*-Kunden aus 423 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 411 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	3081601	1
Caelo	Erythromycin	3092014B	1
Caelo	Erythromycin	5052015D	1
Caelo	Erythromycin	10091502	1
Caelo	Erythromycin	10079203	1
Caelo	Erythromycin	11195402	6
Fagron	Erythromycin	11D13-N09	3
Caelo	Erythromycin	120503601	1
Caelo / Noweda	Erythromycin	1205036-02	1
Caelo	Erythromycin	12156206	2
Euro OTC	Erythromycin	1308016-01	27
Caelo	Erythromycin	12156208	7
Caelo	Erythromycin	1308016-01	4
Euro OTC	Erythromycin	130801601	7
EuRho	Erythromycin	1308016-01	4
GEHE 21.05.2014	Erythromycin	1308016-01	1
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	28
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-02	2
EuRho	Erythromycin	1308016-02	2
Caelo	Erythromycin	1308016-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	130801602	2
EuRho/Phönix	Erythromycin	1308016-02	1
Gehe	Erythromycin	1308016-02	1
Noweda	Erythromycin	130801602	2
	Erythromycin	1308016-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1308016-1	1
Adler Anzag 26.05.14	Erythromycin	13081601	1
Caelo	Erythromycin	1315802	1
Caelo	Erythromycin	13175502	8
Caelo	Erythromycin	13175503	9
Caelo	Erythromycin	13175504	8
Caelo	Erythromycin	13175506	4
Caelo	Erythromycin	13175505	4
Caelo	Erythromycin	13175601	12
Raben-Apotheke Mildenau	Erythromycin	13175601	2
Noweda	Erythromycin	13175601	1
Audor Pharma	Erythromycin	13175602	1
Fagron	Erythromycin	13175602	1
Caelo	Erythromycin	13175604	7
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175604	1
Caelo	Erythromycin	13175607	9
Caelo	Erythromycin	13175608	6
gehe	Erythromycin	13175607	1
Noweda	Erythromycin	13175608	1
Fagron	Erythromycin	13175608	1
Gutenberg-Apotheke	Erythromycin	13175608	1
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175608	2
Caesar & Loretz	Erythromycin	13175610	2
Caelo	Erythromycin	13175611	5
Caelo	Erythromycin	13175801	12
Caelo	Erythromycin	13175802	9
Caelo	Erythromycin	13175803	9
Caelo	Erythromycin	13175804	2
Caelo	Erythromycin	13175808	3
Caelo	Erythromycin	13175809	8
Caelo	Erythromycin	13175810	5
Fagron	Erythromycin	13175810	1
Caelo	Erythromycin	13175811	8
Caelo	Erythromycin	13178756tzgklhj	1
Caelo	Erythromycin	13D30-N01	6
Fagron	Erythromycin	13D30-N01	25
Fagron	Erythromycin	13F12-N21	32
Fagron	Erythromycin	13f12-n21	1
Alliance Health 28.01.2...	Erythromycin	13F12-N21	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070228/246	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	8
Caelo	Erythromycin	13H22-N07	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308789	3
Fagron	Erythromycin	14/30-B01	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01308790	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-300059	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-300060	2
Fagron	Erythromycin	14/30B0130050	1
Fagron	Erythromycin	1430-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-303884	1
Caelo	Erythromycin		2
Fagron	Erythromycin		3
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Caelo	Erythromycin	140044203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	14044001	15
Caelo	Erythromycin	140440006	1
Fagron	Erythromycin	14044001	1
Anzag	Erythromycin	14044001	1
Caelo	Erythromycin	14044002	12
AHD 02.02.15 EK 20,08	Erythromycin	14044002	1
Caelo	Erythromycin	14044004	12
Caelo	Erythromycin	140440044	1
Caelo	Erythromycin	14044005	8
Caelo	Erythromycin	14044006	6
Noweda	Erythromycin	14044006	1
Eigenherstellung	Erythromycin	14044006	1
Caelo	Erythromycin	14044007	6
Caelo	Erythromycin	14044008	6
Caelo	Erythromycin	14044009	1
Caelo	Erythromycin	14044010	7
Caelo	Erythromycin	14044011	1
Caelo	Erythromycin	14044012	1
Caelo	Erythromycin	14044014	4
Caelo	Erythromycin	1404409	1
Caelo	Erythromycin	14044101	7
Caelo	Erythromycin	14044105	3
Phoenix	Erythromycin	14044106	1
Caelo	Erythromycin	14044106	1
Caelo	Erythromycin	14044107	2
Caelo	Erythromycin	14044108	1
Caelo	Erythromycin	14044109	4
Caelo	Erythromycin	14044110	2
Noweda21.04.2015	Erythromycin	14044110	1
Caelo	Erythromycin	14044114	7
Noweda	Erythromycin	14044114	1
Caelo	Erythromycin	14044115	6
Caelo	Erythromycin	14044118	3
Caelo	Erythromycin	1404418	1
Caelo	Erythromycin	14044201	5
Phönix	Erythromycin	14044201	1
Caelo	Erythromycin	14044202	3
Caelo	Erythromycin	14044205	6
Euro OTC	Erythromycin	14044205	1
Caelo	Erythromycin	14044206	3
Caelo	Erythromycin	14044207	5
Euro OTC	Erythromycin	140901901	5
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01	22
OTG/Gehe	Erythromycin	1409019-01	1
Phoenix goettin	Erythromycin	1409019-01	1
Caelo	Erythromycin	1409019-01	2
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01Mg100g	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02	37
Euro OTC	Erythromycin	140901902	1
Caelo	Erythromycin	1409019-02	2
EurPS	Erythromycin	1409019-02	3
Fagron	Erythromycin	1409019-02	2
EuroTOC / Noweda	Erythromycin	1409019-02	1
Caelo	Erythromycin	140901902	2
Unisan	Erythromycin	140901902	1
Euro OTC	Erythromycin	140919-02	1
Euro OTC	Erythromycin	14090-9-01	1
Caelo	Erythromycin	140930E	1
Caelo	Erythromycin	1414M-01362	1
Fagron	Erythromycin	1430-b01-300060	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	1430b01300059	1
Fagron	Erythromycin	1430B01303884	1
Fagron	Erythromycin	1430-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14B06-35-290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35	14
Phönix	Erythromycin	14B06-B35	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290866	4
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	8
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290872	2
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-290872	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290873	4
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35290873	1
Bombastus	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290874	4
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290875	8
Caelo	Erythromycin	14b06-b35-293508	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293508	2
Noweda/Gehe	Erythromycin	14B06-B35-293508	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293509	7
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-293509	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293510	1
Fagron	Erythromycin	14Bo6-B35	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02	2
Bombastus	Erythromycin	14F13-B02	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293487	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293488	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293490	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293511	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-296464	2
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-296464	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-300061	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B12-300061	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01	9
Caelo	Erythromycin	14I30-B01	1
Fagron	Erythromycin	14I30B01	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-3000060	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300050	2
Fagron	Erythromycin	14i30b01-300059	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300062	3
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300060	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300063	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-303884	7
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-303884	1
Caelo	Erythromycin	14I30-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-306927	3
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308188	4
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308189	1
Fagron	Erythromycin	14I30B01308189	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
AHD 26.02.16 13,15EUR	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-311166	2
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-311166	1
Caelo	Erythromycin	15042601	4
Caelo	Erythromycin	15042602	7
Caelo	Erythromycin	15042603	5
caesar&lorenz,phönix	Erythromycin	15042603	1
Bombastus	Erythromycin	15042603	1
Caelo	Erythromycin	15042604	4
Calo/AHD	Erythromycin	15042605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	15042605	5
Caelo	Erythromycin	15042608	3
Caelo	Erythromycin	15042606	1
Caelo	Erythromycin	15042609	9
Phoenix	Erythromycin	15042609	1
Caelo	Erythromycin	15042610	6
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Erythromycin	15042610	1
Caelo	Erythromycin	15042611	3
phönix	Erythromycin	15042611	1
Caelo	Erythromycin	15042612	5
Caelo	Erythromycin	15042613	4
Caelo	Erythromycin	15042701	7
Caelo	Erythromycin	15042702	5
Caelo	Erythromycin	15042703	8
Caelo	Erythromycin	15042704	9
Caelo	Erythromycin	15042705	14
Caelo	Erythromycin	15042706	4
Caelo	Erythromycin	15042707	1
Caelo	Erythromycin	15042708	1
Caelo	Erythromycin	15042711	7
Caelo	Erythromycin	15042802	2
Caelo	Erythromycin	15042803	11
Rondell Apotheke	Erythromycin	15042803	1
Caelo	Erythromycin	15042804	1
Caelo	Erythromycin	15042806	11
Caelo	Erythromycin	15042808	1
Caelo	Erythromycin	15042809	2
Caesar&Loretz GmbH	Erythromycin	15042807	1
Euro OTC	Erythromycin	15042810	1
Caelo	Erythromycin	15042810	1
Phoenix	Erythromycin	15042811	1
Caelo	Erythromycin	15042811	3
Caelo	Erythromycin	15042812	1
Caelo	Erythromycin	15042813	9
phönix	Erythromycin	15042813	1
Caesar & Loretz/AHC	Erythromycin	15042813	1
Caelo	Erythromycin	15042814	3
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	15042814	1
Caelo	Erythromycin	15042815	4
Caelo	Erythromycin	15042816	1
Caelo	Erythromycin	15042901	7
Caelo	Erythromycin	15042902	2
Caelo	Erythromycin	1504813	1
Euro OTC	Erythromycin	15080-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-01	31
Euro/Gehe	Erythromycin	1508034-01	1
Euro OTC	Erythromycin	150803401	1
Caelo	Erythromycin	1508034-01	2
Fagron	Erythromycin	1508034-01	1
Caelo	Erythromycin	150803401	1
Noweda	Erythromycin	150803401	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02	10
Caelo	Erythromycin	1508034-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02Mg100g	1
Caelo	Erythromycin	1524004	1
Caelo	Erythromycin	15245002	11
Caelo	Erythromycin	15245003	7
Wolff/AHD	Erythromycin	15245004	1
Caelo	Erythromycin	15245004	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Sanacorp	Erythromycin	15245004	1
Gehe	Erythromycin	15245004	1
Caelo	Erythromycin	15245007	1
Caelo	Erythromycin	15245008	2
Caelo	Erythromycin	15245005	1
Noweda	Erythromycin	15245101	1
Caelo	Erythromycin	15245101	8
phönix	Erythromycin	15245101	1
Phönix WE:30.07.2016 ...	Erythromycin	15245101	1
Caelo	Erythromycin	154042602	1
Fagron	Erythromycin	15G07-B05-312356	2
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-329158	1
Jenapharm/Phönix	Erythromycin	1607036-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038-01	36
Caelo	Erythromycin	160703801	1
Euro OTC	Erythromycin	160703801	3
VDL	Erythromycin	160703801	1
SM Biomed Sdn.Bhd	Erythromycin	1607038-01	1
Biomed/Phönix	Erythromycin	1607038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038-02	18
Caelo	Erythromycin	1607038-02	4
Finteler Apotheke	Erythromycin	1607038-02	1
Gehe	Erythromycin	1607038-02	1
Euro OTC	Erythromycin	160703802	2
Noweda	Erythromycin	1607038-02	1
gehe	Erythromycin	1607038-02	2
Caelo	Erythromycin	16079201	4
Caelo	Erythromycin	16079202	5
Caelo	Erythromycin	16079203	14
Caelo	Erythromycin	16079204	5
Gehe	Erythromycin	16079204	1
Caelo	Erythromycin	16079205	4
Phönix	Erythromycin	16079205	1
Alte Apotheke	Erythromycin	16079206	1
Caelo	Erythromycin	16079206	2
Caelo	Erythromycin	16079207	3
Caesar & Loretz GmbH, P...	Erythromycin	16079207	1
Caelo	Erythromycin	16079208	3
GEHE	Erythromycin	16079208	1
Fagron	Erythromycin	16079208	1
Gehe	Erythromycin	16079209	1
Caelo	Erythromycin	16079210	5
Caelo	Erythromycin	16079213	7
GEHE	Erythromycin	16079213	2
Caelo	Erythromycin	16079214	6
Caelo	Erythromycin	16079216	6
Caelo	Erythromycin	16079501	4
Caelo	Erythromycin	16079502	6
Phoenix	Erythromycin	16079501	1
Caelo	Erythromycin	16079503	3
Caelo	Erythromycin	16079506	3
Caelo	Erythromycin	16079510	2
Gehe	Erythromycin	16079510	1
Caelo	Erythromycin	16079511	3
Caelo	Erythromycin	16079513	5
GEHE	Erythromycin	16079512	1
Caelo	Erythromycin	16079602	2
Allianz Healthcare	Erythromycin	16079602	1
Caelo	Erythromycin	16079603	2
Phönix WE: 23.09.17 E...	Erythromycin	16079604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	16079604	1
Caelo	Erythromycin	16079605	1
Noweda	Erythromycin	16079606	1
Caelo	Erythromycin	16079606	2
Bombastus	Erythromycin	16079606	1
Caelo	Erythromycin	16079608	5
Caelo	Erythromycin	16079607	1
GEHE	Erythromycin	16079609	2
Caelo	Erythromycin	16079612	4
Caelo	Erythromycin	16079610	1
Caelo	Erythromycin	16079614	1
Caelo	Erythromycin	16079702	1
Caelo	Erythromycin	16079704	1
Ichthyol-Gesellschaft	Erythromycin	161020E/1607038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	167038-01	1
Caelo	Erythromycin	16979201	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03	3
Fagron	Erythromycin	16G06-B030003	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	5
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-324463	2
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324464	7
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324465	3
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324466	3
Fagron	Erythromycin	16G06B03-329149	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-329150	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329157	2
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329158	1
Noweda	Erythromycin	16J24-B10	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329156	2
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329154	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B10	1
Fargon/Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10-329158	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339487	1
Caelo	Erythromycin	1705038	1
Euro OTC	Erythromycin	1705038-01	14
EuRho/Noweda	Erythromycin	1705038-01	1
Caelo	Erythromycin	17088001	1
Caelo	Erythromycin	17088002	5
Noweda	Erythromycin	17088003	1
Caelo	Erythromycin	17088003	2
Caelo	Erythromycin	17088004	1
Caelo	Erythromycin	17088007	3
Caelo	Erythromycin	17088008	2
GEHE	Erythromycin	17088008	1
Caelo	Erythromycin	17088010	4
Caelo	Erythromycin	17088203	1
Caelo	Erythromycin	17088402	1
Caelo	Erythromycin	17088301	1
Caelo	Erythromycin	17088403	1
Fagron	Erythromycin	17088402	1
Caelo	Erythromycin	17088405	2
Euro OTC	Erythromycin	180201E/1705038-01	1
Caelo	Erythromycin	17219705	1
Caelo	Erythromycin	28041505	1
Caelo	Erythromycin	28101405	1
Caelo	Erythromycin	24071402	1
Fagron	Erythromycin	3000-50	1
Caelo	Erythromycin	30011505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	5042604	1
Sanacorp	Erythromycin	60/AKD52	1
Caelo	Erythromycin	60/AKD4	1
Sanacorp	Erythromycin	59/AKD51	1
Fagron	Erythromycin	700770-0002	1
Sanacorp	Erythromycin		1
Fagron	Erythromycin	EB022E14	3
Caelo	Erythromycin	EB06/14	1
Fagron	Erythromycin	EB032J13	4
Fagron	Erythromycin	EB068/14	1
Fagron	Erythromycin	EB06814	1
Klenk	Erythromycin	EB068I14	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1408-BM-001	1
Caelo	Erythromycin	eb078b13	1
Fagron	Erythromycin	OEBA/0020516	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1307-BM-001	1
Fagron	Erythromycin	OEBA/0010516	2
Caelo	Erythromycin	511111	1
Euro OTC	Erythromycin	80616-4	1
Fagron	Erythromycin	510211362	1
Caelo	Erythromycin	1008018-02	1
Caelo	Erythromycin	10006206	1
Euro OTC	Erythromycin	1013u-01362	1
Caelo	Erythromycin	1021703	1
Caelo	Erythromycin	10217101	1
Caelo	Erythromycin	10217102	1
Caelo	Erythromycin	10217103	1
Caelo	Erythromycin	10217107	1
Caelo	Erythromycin	10217106	1
Caelo	Erythromycin	10217105	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	10217208	1
Caelo	Erythromycin	10217204	1
Caelo	Erythromycin	10217412	1
Caelo	Erythromycin	10217501	1
Fagron	Erythromycin	11/06-N05	1
Erika apotheke	Erythromycin	11/06-N05	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-04	2
Phönix Gotha	Erythromycin	1106036-04	1
Sanacorp	Erythromycin	1106036-04	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-05	6
Phönix Gotha	Erythromycin	1106036-05	1
Fagron	Erythromycin	1106036-05	3
Europharm/Otto	Erythromycin	1106036-05	2
Gehe	Erythromycin	1106036-05	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1106036-05	1
Caelo	Erythromycin	1114Q-01362	1
Caelo	Erythromycin	11195302	2
Caelo	Erythromycin	11195306	1
Phönix 30.08.2012	Erythromycin	11195305	1
Caelo	Erythromycin	11195404	2
Caelo	Erythromycin	11195405	3
Caelo	Erythromycin	11195406	1
Caelo	Erythromycin	11195407	4
VDL	Erythromycin	11195407	1
Caelo	Erythromycin	11195408	1
Noweda	Erythromycin	11195411	2
Gehe	Erythromycin	11195412	1
Noweda	Erythromycin	11195413	1
Caelo	Erythromycin	11195412	1
Phoenix, 13.09.2012	Erythromycin	1195305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	1195306	1
Caelo	Erythromycin	1195407	1
Fagron	Erythromycin	11J06-N05	3
Gehe	Erythromycin	11D13-N09	1
Caelo	Erythromycin	11j06-n05	1
Fagron	Erythromycin	11j06-n05	1
Post-Apotheke	Erythromycin	11J06-N05	3
Phönix Gotha	Erythromycin	11J06-N05	1
ANZAG am 16.05.2012	Erythromycin	11J06-N05	1
Fagron	Erythromycin	11J06-No5	1
Phytocomm	Erythromycin	1203ery	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1205035	1
Anzag 23.11.12 ek:26,49	Erythromycin	1205035-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-01	15
EuRho	Erythromycin	1205035-01	1
Phönix	Erythromycin	120503501	1
Fagron	Erythromycin	1205035-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-02	21
Caelo	Erythromycin	120503502	1
Sanacorp	Erythromycin	1205035-02	1
Alliance Health	Erythromycin	120503502	1
EuRho	Erythromycin	1205035-02	1
Euro OTC	Erythromycin	120503502	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036-01	7
Euro OTC	Erythromycin	1205036/02	1
Caelo	Erythromycin	1205036-01	2
Euro OTC	Erythromycin	120503601	1
Fagron	Erythromycin	1205036-01	1
EuRho	Erythromycin	1205036-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036-02	12
Euro OTC	Erythromycin	120503602	2
Phönix 11.11.2013	Erythromycin	1205036-02	1
phönix	Erythromycin	1205036-02	1
Phönix	Erythromycin	1205036-02	1
Caelo	Erythromycin	12152101	3
Caelo	Erythromycin	12152102	3
Caelo	Erythromycin	12152103	3
Gehe	Erythromycin	12152103	1
Caelo	Erythromycin	12152104	5
Gehe	Erythromycin	12152104	1
Caelo	Erythromycin	12152105	6
Gehe	Erythromycin	12152105	1
Caelo	Erythromycin	12152107	1
Noweda	Erythromycin	12152108	2
Caelo	Erythromycin	12152108	5
Caelo	Erythromycin	12152109	11
Caelo	Erythromycin	1215219	1
Noweda	Erythromycin	12152201	1
Caelo	Erythromycin	12152201	8
Phoenix	Erythromycin	12152201	2
Caelo	Erythromycin	12152202	4
Sanacorp	Erythromycin	12152202	1
Caelo	Erythromycin	12152203	1
Caelo	Erythromycin	12152205	11
Gehe 20.03.2013	Erythromycin	12152205	1
Caelo	Erythromycin	12152206	11
Caelo	Erythromycin	12152208	4
Fagron	Erythromycin	12152209	1
Caelo	Erythromycin	12156201	3
AHD, 11.09.2013	Erythromycin	12152210	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	12156202	8
Caelo	Erythromycin	12156203	3
Caelo	Erythromycin	12156204	4
Caelo	Erythromycin	12156207	4
AHC 04.07.13 EK38,50	Erythromycin	12156207	1
Sanacorp	Erythromycin	12156208	1
Fagron	Erythromycin	12e24-n04	1
Noweda	Erythromycin	12E24-N04	2
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	19
Gehe	Erythromycin	12E24-N04	1
Anzag	Erythromycin	12e24-n04	1
Großhandel	Erythromycin	12E24-N04	1
Caelo	Erythromycin	12E24-N04	2
Alliance Healthcare	Erythromycin	12E24-N04	1
Fagron	Erythromycin	12E24-No4	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	13
Fagron	Erythromycin	12J30N01	1
Phönix 27.04.2013	Erythromycin	12J30-N01	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	1
Euro	Erythromycin	1308016-02	1
Caelo	Erythromycin	13145504	1
Caelo	Erythromycin	1315501	1
Caelo	Erythromycin	13175501	6
gepepharm GmbH	Erythromycin	13175502	1
Fagron	Erythromycin	13175503	1
Anzag	Erythromycin	13175506	1
Caelo	Erythromycin	131756017	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Erythromycin	13175602	1
Noweda	Erythromycin	13175603	2
Caelo	Erythromycin	13175603	9
Euro CT Phönix	Erythromycin	13175604	1
Phoenix	Erythromycin	13175608	1
Caelo	Erythromycin	13175612	1
Fagron	Erythromycin	13175803	1
Caelo	Erythromycin	13189001	8
Gehe	Erythromycin	13189001	2
Caelo	Erythromycin	13189002	7
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	13189002	1
gehe 24.8.13	Erythromycin	13189002	1
Gehe	Erythromycin	13189004	1
Caelo	Erythromycin	13189004	5
Caelo	Erythromycin	13189006	3
Noweda	Erythromycin	13189006	1
Caelo	Erythromycin	13189007	1
Caeolo/Noweda	Erythromycin	13189007	1
Caelo	Erythromycin	132152108	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N06	9
Caelo	Erythromycin	13A02-N06	1
Fagron	Erythromycin	13A02N06	1
post apotheke	Erythromycin	13A02-N06	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N-06	1
Phönix, 28.10.2013	Erythromycin	13A02-N06	1
fagr	Erythromycin	13A02-N06	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N060571/680	1
Fagron	Erythromycin	13A02-No6	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N01003/456	1
Fagron	Erythromycin	13d30-n01	2
Fagron	Erythromycin	13D30-N010336/730	1
GEHE	Erythromycin	13D30-N01	1
Fagron	Erythromycin	13d30-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD, 25.07.2013	Erythromycin	13D30-N01	1
Fagron	Erythromycin	13D30N01	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010278/730	1
AHD, 25.11.13	Erythromycin	13F12-N21	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	13F12-N21	1
Gehe	Erythromycin	13F12-N21	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070126/246	1
Sanacorp	Erythromycin	13H22-N07	1
Caesar&loretz,Phoenix	Erythromycin	14044004	1
Caelo	Erythromycin	1404414	1
Euro OT	Erythromycin	1409019-02	1
Caelo	Erythromycin	19071306	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	1508034-02	1
Caelo	Erythromycin	16071302	1
Caelo	Erythromycin	20122013D	1
Caelo	Erythromycin	20270912-3	1
Caelo	Erythromycin	22041302	1
Caelo	Erythromycin	24101312	1
Caelo	Erythromycin	25011304	1
Caelo	Erythromycin	26011402	1
Caelo	Erythromycin	27071202	1
Caelo	Erythromycin	26101204	1
Caelo	Erythromycin	27131-01362	1
Caelo	Erythromycin	3110195	1
Euro OTC	Erythromycin	3613A1362	1
Euro OTC	Erythromycin	4112Q-01362	1
Fagron	Erythromycin	4212E-01362	1
Caelo	Erythromycin	59/AKD59	1
Euro OTC	Erythromycin	700770	1
Fagron	Erythromycin	E-250213-2	1
Fagron	Erythromycin	E-030613-1	1
Fagron	Erythromycin	EB048G12	1
Fagron	Erythromycin	EB078B13	1
Fagron	Erythromycin	EBS/1201-008	2
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-040	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-041	1
Fagron	Erythromycin	11195302	1
Phagron	Erythromycin		1
Caelo	Erythromycin	11195411	1
Symbiotica	Erythromycin	12152201	1
Anzag	Erythromycin	12152206	1
Euro OTC	Erythromycin	12A02-N06	1
AHD	Erythromycin	13189002	1
Caelo	Erythromycin	13175506-3559412014	1
Caelo	Erythromycin	13175504-3413310132	1

- 80 135 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 414 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	73 266
Typ B	0	626	42	169 150
Typ C	0	1699	63	80 135

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,7126 % (> 93,2635 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,4245 % (> 96,2543 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21056	21890	6,75	42,26
21323	21890	4,77	42,35
21651	21651	0,00	36,45
21669	21651	10,39	36,58
21890	21890	0,00	41,69
22438	22438	0,00	43,63
22832	22832	0,00	38,77
23438	23438	0,00	36,86

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolbenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20098-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolbenzoat; Estradioli benzoas; Oestradiolum benzoicum; Ostradiolbenzoat

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Estradiolbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257	40	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	21290	40	1507405

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869	40	0000010566
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218	40	20150415
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI	40	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI	40	0000010566

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 400 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.
- 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	Estradiolbenzoat	13277607	21324	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869 [†]	20
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139	40
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254	40
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI [†]	20
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI [†]	20
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI [†]	20
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873SI	40
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218SI	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139SI	40
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254SI	40

- 169418 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 300 Spektren von 183 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 72 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-01	8
Caelo	Estradiolbenzoat	1149	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
WE:Phönix 21.09.2012	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12D20N06	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12h02n02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	9
Caelo	Estradiolbenzoat	13276401	6
Caelo	Estradiolbenzoat	13277605	5
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288645	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	3
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1401001-01	10
Euro OTC	Estradiolbenzoat	14010001-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1401001-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	140101-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-01	9
Fagron	Estradiolbenzoat	1412033-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	3
Bayer Pharma AG / Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	4
AHD	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-2920001	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	5
Bayer Pharma/Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
Caelo	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14b20-b02-294949	1
phönix	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009-01	13
Euro OTC	Estradiolbenzoat	150700901	2
Caelo	Estradiolbenzoat	15078602	6
Caelo	Estradiolbenzoat	15078603	15
Caelo	Estradiolbenzoat	15078604	11
sanacorp	Estradiolbenzoat	15078604	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	15078606	3
Gehe	Estradiolbenzoat	15078606	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	6
Caelo	Estradiolbenzoat	150918EB	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	8
Caelo	Estradiolbenzoat	15c10-b04-305523	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10B04305523	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15c10-b04-305523	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	2
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08-311705	7
Caelo	Estradiolbenzoat	16003701	1
Phoenix WE:20.11.17 1g/...	Estradiolbenzoat	16003702	1
Phönix	Estradiolbenzoat	16003707	1
Caelo	Estradiolbenzoat	16003707	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	83101340	5
Euro OTC	Estradiolbenzoat	83101340	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	84303830	1
Caelo	Estradiolbenzoat	84303830	1
Fagron	Estradiolbenzoat	84303830	2
Finze	Estradiolbenzoat	1003040-01	2
Caelo	Estradiolbenzoat	6091305	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	8011422	1
Caelo	Estradiolbenzoat		4
Sanacorp	Estradiolbenzoat	10/AKD24	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1007037-02	1
euroho/gehe	Estradiolbenzoat	1007037-02	1
Bayer-Schering	Estradiolbenzoat	1007037-03	1
aliance healthcare 5.12...	Estradiolbenzoat	10118576	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124909	4
Caelo	Estradiolbenzoat	10124912	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124915	2
Caesar	Estradiolbenzoat	10124912	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124918	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124913	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124919	1
v.d.l	Estradiolbenzoat	10124913	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124921	3
Caelo	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Gehe	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-02	12
A.H. 07.06.13 ek: 24,14EUR	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Phönix	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
EuRho/Sanacorp	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255903	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	121019-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12255903	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255904	15
Caelo	Estradiolbenzoat	12255905	15
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	4
GEHE	Estradiolbenzoat	12H02-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12h02-n02	2
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N052	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12L14-N02	2
Fagron	Estradiolbenzoat	13/11-N01	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	130100601	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-01	2
Alliance Healthcare	Estradiolbenzoat	1301006-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277602	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Estradiolbenzoat	13277603	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277603	2
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288646	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11N01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	2021211-1	1
Caelo	Estradiolbenzoat	21121204	1
Fagron	Estradiolbenzoat	2x12L14-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403680	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403690	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403700	1
Caelo	Estradiolbenzoat	81403700	1
Caelo	Estradiolbenzoat	92137389	1
VDL	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
Gehe	Estradiolbenzoat	10124913	1
GEHE	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1301006-02	1
VDI 16.10.14 12,70 euro	Estradiolbenzoat		1

- 81 597 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 754 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Estradiolbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	73 266
Typ B	0	400	0	169 418
Typ C	0	273	27	81 597

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,0000 % (> 90,0000 %)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20889	21290	3,85	65,53
21257	21290	1,02	65,41
21290	21290	0,00	65,32
21869	21869	0,00	67,51
23218	21869	10,05	65,33

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Estradiol-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20497-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiol-Hemihydrat; Estradiolum hemihydricum; Oestradiolum hemihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Estradiol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1208022-01	21291	40	20121012
Caelo	Estradiol-Hemihy...	12268016	21302	40	1410502
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21508	40	1410504

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiol-Hemihy...	14G24-B04-297404	21667	40	20140825
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1507013	21847	40	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1510039	21945	40	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1601017	22307	30	20160122*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1612008	22913	40	20170117*
Fagron	Estradiol-Hemihy...	16H04-B01-328738	23184	40	20160915
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1507013	21847SI	40	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1510039	21945SI	69	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1612008	22913SI	40	20170117*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 499 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 087 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1445 Spektren von 46 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	20497	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078109	20503	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	21263	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21499	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21500	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21501	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21502	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21503	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21504	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21505	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21506	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21507	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21508 [†]	20
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	21667 [†]	15
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013	21847 [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039	21945 [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307 [†]	15
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21499SI	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21500SI	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21501SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21502SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21503SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21504SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21505SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21506SI	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21507SI	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013	21847SI [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039	21945SI [†]	20
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307SI	45
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099SI	30
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	23184SI	30
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086SI	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257SI	40

- 168373 Spektren aus insgesamt 3646 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 123 Spektren von 78 *Apo-Ident*-Kunden aus 62 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 60 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078105	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11A21-N01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	120802201	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12268011	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268012	5
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1308003-01	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	5
phönix	Estradiol-Hemihydrat	13285802	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285811	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13E07-N02	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	9
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13k22n01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1404030-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297402	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297402	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297405	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297406	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-302446	2
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038004	7
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1503801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038010	4
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038014	2
Sanacorp	Estradiol-Hemihydrat	15038010	1
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	15038016	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039-01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385415	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308190	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308568	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-312068	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	160700301	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-0101374814	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-01	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12-B01-326783	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-328738	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-337595	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	19051501	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	2/AKD13	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	302446	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	83100820	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201170	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	9248916	3
Alliance Health 27.05.2...	Estradiol-Hemihydrat	9A09-N26	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9G07N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9J27-N05	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11031401	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078104	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078113	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12172003	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268003	2
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	12268008	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L19-N07	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L29-N07	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	22101301	1
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	82404160	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1

- 81 774 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 771 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiol-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	498	1	73 087
Typ B	0	1405	40	168 373
Typ C	0	120	3	81 774

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	99,7996 % (> 99,1984 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,2318 % (> 97,0242 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,5610 % (> 95,1220 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21291	21945	3,25	35,94
21302	21302	0,00	33,58
21508	21508	0,00	37,69
21667	21945	1,56	35,71
21847	21847	0,00	42,83
21945	21945	0,00	36,96
22307	22307	0,00	36,53
22913	22913	0,00	35,02
23184	21945	2,99	35,49

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolvalerat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20330-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolvalerat; Estradioli valeras; Oestradiolum valerianicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Estradiolvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	20651	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	21266	40	20120118
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411	40	1410503

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416	60	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424	40	1410503
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646	40	20140616
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989	40	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056	40	20161221*
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI	30	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI	30	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI	20	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056SI	40	20161221*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 126 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 547 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.
- 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
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	20330	40
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416 [†]	60
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425	20
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426	20
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989 [†]	20
Caelo	Estradiolvalerat	180674	24030	40
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI [†]	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI [†]	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417SI	14
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422SI	17
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425SI	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426SI	16
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI [†]	10
Caelo	Estradiolvalerat	180674	24030SI	40

- 169 271 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 132 Spektren von 64 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	13g09-n05	2
Fagron	Estradiolvalerat	12A20-N10	3
Fagron	Estradiolvalerat	814M-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	1
Fagron	Estradiolvalerat	13A07-N11	6
Fagron	Estradiolvalerat	13D16-N10	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
Fagron	Estradiolvalerat	13G09N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09-N05	5
Fagron	Estradiolvalerat	13I13-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26B02	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	3
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294847	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-296348	6
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-b02-302872	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-302873	3
Caelo	Estradiolvalerat	15194808	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05	3
Hedinger/Noweda	Estradiolvalerat	15C10-B05	1
Euro OTC	Estradiolvalerat	15C10-b05	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05308851	1
Frago/Gehe	Estradiolvalerat	15C10-B0508561040	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	4
Bayer Pharma AG	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305396	1
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-B05-305396	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-308851	6
Caelo	Estradiolvalerat	15C10B05308851	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-309186	3
Fagron	Estradiolvalerat	15c10-b05-309186	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-313568	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagro	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	4
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05321675	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05-321675	1
Phönix	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05-326087	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327702	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327710	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01	2
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-328135	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-329621	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	1
GEHE	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Fagron	Estradiolvalerat	19c10-b05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	24052014a	1
Caelo	Estradiolvalerat	4214U-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	5315A-03259	1
Fagron	Estradiolvalerat	84404140	2
Fagron	Estradiolvalerat	10L20-N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-No9	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	11K04-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	11k04-n04	1
Noweda	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	3
Caelo	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Fagron	Estradiolvalerat	12G05-N09	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	12G05N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	12K05-N02	2
Sanacorp	Estradiolvalerat	13264002	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264002	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264003	1
Jenne	Estradiolvalerat	13A07-N11	1
Fagron	Estradiolvalerat	13a07-n11	1
Fagron	Estradiolvalerat	13D16N10	1
Phoenix	Estradiolvalerat	13G09-N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	82201620	1
Bayer Pharma GmbH	Estradiolvalerat	82201620	1
Caelo	Estradiolvalerat	test	1
Beiersdorf/AHD	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Beiersdorf/AHD	Estradiolvalerat	12G05-N09	2

- 81 765 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 770 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolvalerat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	73 126
Typ B	0	547	0	169 271
Typ C	0	130	2	81 765

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,9031 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,4848 % (> 96,2121 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20651	21416	2,28	38,86
21266	23056	4,68	52,00
21411	21411	0,00	37,28
21416	21416	0,00	38,25
21424	21424	0,00	45,24
21646	21424	5,88	50,34
21989	21424	2,70	43,91
23056	23056	0,00	54,39

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estriol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20878-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estriol; Estriolum; Oestriolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Estriol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	12298706	20878	40	20121106
Fagron	Estriol	11J13-N07	21255	40	1412180
Caelo	Estriol	13256001	21390	50	1511155

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estriol	1507026	21848	40	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939	40	20151009*
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889	40	20160711
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172	40	20170301
Euro OTC	Estriol	1703044	23181	40	20170502*
Caelo	Estriol	13256001	21390SI	40	1511155
Euro OTC	Estriol	1507026	21848SI	40	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI	40	20151009*
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889SI	40	20160711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 490 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 096 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1150 Spektren von 38 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.
- 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
Euro OTC	Estriol	1310002-01	21292	40
Caelo	Estriol	13256001	21390 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estriol	13256001	21391	60
Caelo	Estriol	13256001	21392	20
Caelo	Estriol	13256001	21393	60
Caelo	Estriol	13256001	21394	20
Caelo	Estriol	13256001	21395	15
Caelo	Estriol	13256001	21399	15
Caelo	Estriol	13256001	21400	20
Caelo	Estriol	13256001	21401	20
Caelo	Estriol	13256001	21404	20
Euro OTC	Estriol	1507026	21848 [†]	20
Euro OTC	Estriol	1509042	21939 [†]	20
Caelo	Estriol	161382	22633	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711	40
Euro OTC	Estriol	1610035	22850	40
Euro OTC	Estriol	1710022	23731	40
Euro OTC	Estriol	1710030	23733	40
Euro OTC	Estriol	1803011	24073	40
Caelo	Estriol	13256001	21390SI [†]	20
Caelo	Estriol	13256001	21391SI	60
Caelo	Estriol	13256001	21392SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21394SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21395SI	15
Caelo	Estriol	13256001	21399SI	15
Caelo	Estriol	13256001	21400SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21401SI	20
Caelo	Estriol	13256001	21404SI	20
Euro OTC	Estriol	1507026	21848SI [†]	20
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI [†]	20
Caelo	Estriol	161382	22633SI	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711SI	40
Euro OTC	Estriol	1610035	22850SI	40
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172SI	30
Euro OTC	Estriol	1703044	23181SI	40
Euro OTC	Estriol	1710022	23731SI	40
Euro OTC	Estriol	1710030	23733SI	40
Euro OTC	Estriol	1803011	24073SI	40

- 168 668 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 210 Spektren von 97 *Apo-Ident*-Kunden aus 94 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

[†]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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 89 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	10053206	1
Caelo	Estriol	10H30-N06	1
Caelo	Estriol	11254402	2
Caelo	Estriol	11254408	1
Noweda	Estriol	11254409	1
Caelo	Estriol	11254412	2
Caelo	Estriol	11254410	1
Fagron	Estriol	11D13-N11	1
Fagron	Estriol	11J13-N07	3
Noweda	Estriol	11J13-No7	1
Euro OTC	Estriol	1201020-01	1
Caelo	Estriol	12032503	4
Caelo	Estriol	12032504	2
Noweda	Estriol	12032504	1
Caelo	Estriol	12032507	5
Caelo	Estriol	12298702	2
Caelo	Estriol	12298704	7
Caelo	Estriol	12298706	3
Caelo	Estriol	12298707	3
Caesar § Lorenz GmbH	Estriol	12298712	1
Fagron	Estriol	12A26-N02	2
Fagron	Estriol	12F08-N06	1
Fagron	Estriol	12H06-N02	5
Caelo	Estriol	12H06N02	1
Caelo	Estriol	12H06-N02	3
Fagron	Estriol	12H06-No2	2
Fagron	Estriol	12K07-N15	2
Euro OTC	Estriol	1310002-01	1
Caelo	Estriol	13256004	10
Sanacorp	Estriol	13256004	1
VDL	Estriol	13256004	1
Caelo	Estriol	1356001	1
Fagron	Estriol	13C15-N04	4
Fagron	Estriol	13D19-N02	1
Fagron	Estriol	13H28-N01	4
Sanacorp	Estriol	13D19-N05	1
Euro OTC	Estriol	1403011-01	3
Caelo	Estriol	14077901	1
Caelo	Estriol	14077903	3
Caelo	Estriol	14077904	10
Kehr/Apomix	Estriol	14077904	1
Euro OTC	Estriol	1409018-01	2
Caelo	Estriol	1409018-01	1
Caelo	Estriol	14272101	4
Caelo	Estriol	14272104	3
Caelo	Estriol	1477904	1
Noweda 19.05.2015	Estriol	14272104	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-291563	1
Gehe 30.12.14	Estriol	14B06-B11-291563	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-291565	1
Fagron	Estriol	14b06b11291565	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-294565	1
Fagron	Estriol	14E13-B01	2
Fagron	Estriol	14E13-B01-294033	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294034	4
Fagron	Estriol	14E29-B02	1
Fischar/Gehe	Estriol	14H29-B02-298072	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estriol	14H29-B02-298074	2
Fagron	Estriol	14J20-B07	1
Caelo	Estriol	14j20-b07	1
Caelo	Estriol	15008902	1
Caelo	Estriol	15028901	4
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028901	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028904	1
Euro OTC	Estriol	15028904	1
Caelo	Estriol	15028904	5
Caelo	Estriol	15028905	2
Caelo	Estriol	15297804	9
Caesar&Loretz,AHC, 19.0...	Estriol	15297804	1
Fagron	Estriol	15297804	2
Caelo	Estriol	15297805	1
Fagron	Estriol	15A15-B07-312064	1
Fagron	Estriol	15A15-B07-314241	1
Caelo	Estriol	16/19-B01-331467	1
Caelo	Estriol	16053405	2
Ensbona/ Sanacorp	Estriol	16053405	1
Gehe	Estriol	16053405	1
Caelo	Estriol	16053408	1
Euro OTC	Estriol	1606044-01	1
Euro OTC	Estriol	1610035-01	2
Sanacorp	Estriol	16317701	1
Sanacorp	Estriol	16317702	1
Caelo	Estriol	16317703	2
Fagron	Estriol	16D15-B03-323017	1
Fagron	Estriol	16I19-B01	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	1
Caelo	Estriol	17042014B	1
Euro OTC	Estriol	1710030-01	1
Caelo	Estriol	17133706	7
Caelo	Estriol	17133710	1
Caelo	Estriol	1733706	1
Caelo	Estriol	20040711-9	1
Haihang Industry	Estriol	20130824	1
Caelo	Estriol	24031501	1
Caelo	Estriol	27061303	1
Bombastus	Estriol	5128	1
Fagron	Estriol	81100490	1
Audor Pharma	Estriol	APL000036940E	1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293E	1
Audor Pharma	Estriol	APL00036940E	2
Audor Pharma	Estriol		1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293	1
NWM CHina	Estriol	ES150304	1
Shandong Northwest Manu...	Estriol	ETL160302	1
Shandong Northwest Manu...	Estriol	ETL160419	1
fargon	Estriol	12a26-n02	1
Caelo	Estriol	16138204	1
Caelo	Estriol	16317702	1
Caelo	Estriol	17348702	1
Caelo	Estriol	13256001	1

- 81 687 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 740 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estriol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	490	0	73 096
Typ B	0	1145	5	168 668
Typ C	0	201	9	81 687

Die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,7755 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,5652 % (> 99,3043 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,7143 % (> 94,2857 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20878	21939	3,12	42,21
21255	21255	0,00	43,27
21390	21390	0,00	30,19
21848	21848	0,00	30,94
21939	21939	0,00	38,07
22889	21255	8,30	49,99
23172	21939	3,79	42,32
23181	23181	0,00	48,92

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethacridinlactat-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20750-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Aethacridinum lacticum monohydricum; Ethacridini lactas monohydricus; Rivanol®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ethacridinlactat...	12149507	20750	40	20120619
Fagron	Ethacridinlactat...	13I24-N03	21265	40	AR-15-FG-007011-02
Euro OTC	Ethacridinlactat...	1206016-02	21636	40	20121019
Fagron	Ethacridinlactat...	15A29-B02-306219	22500	40	20150205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ethacridinlactat-Monohydrat*.
- 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
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	21636 [†]	20
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	22733	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273403	23247	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23671	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23798	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 159 Spektren von 100 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	914E-02196	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	8
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12/24-N04	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	5
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12268407	3
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12324N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	7
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
phoenix 18.11.2014	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	7
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	6
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04	1
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177603	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177608	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438001	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438003	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	4
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272406	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272408	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273403	5
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273411	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1627412	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-322514	5
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16e20-b11-322514	1
Sanacorp HST	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201311004	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007v-03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	7247805	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11/07-N05	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	10288702	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	103485-0006	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11173703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11D07-N03	1
Fargon	Ethacridinlactat-Monohydrat	11D07-N03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11J07-N05	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12A02-N10	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12C30-N07	2
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N135-15	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12J24-N04	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201205001	4
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Phonix	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	2112A-02196	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	2405210013	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007-01	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007V-03	2
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	7
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Ebert & Jacobi 19.07...	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15/214/R	1
Finze	Ethacridinlactat-Monohydrat	90601	1
Phoenix	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	7
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Phönix	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149514	1
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	1

- 81 738 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 777 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethacridinlactat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	146	34	169 638
Typ C	0	125	34	81 738

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	81,1111 % (> 79,4444 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	78,6164 % (> 76,7296 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20750	21265	12,00	30,51
21265	21265	0,00	30,27
21636	21265	7,66	30,34
22500	21265	13,07	29,20

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethinylestradiol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20950-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethinylestradiol; Aethinyloestradiolum; Ethinylestradiolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ethinylestradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	20950	40	1402058
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705	40	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916	40	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI	36	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI	40	20140708

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 196 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 390 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 248 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.
- 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
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705 [†]	15
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916 [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958	60
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075	40
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI [†]	20
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958SI	43
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075SI	30

- 169 570 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethinylestradiol	13G03-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	1
Caelo	Ethinylestradiol	130909	1
Fagron	Ethinylestradiol	14e15b03296049	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01	1
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	2
Fagron	Ethinylestradiol	84100720	1

- 81 889 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethinylestradiol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	196	0	73 390
Typ B	0	248	0	169 570
Typ C	0	6	2	81 889

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,9388 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,5806 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20950	20950	0,00	22,46
21705	21705	0,00	21,48
21916	21705	9,70	19,42

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethosuximid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 24100-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethosuximid; Ethosuximidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Ethosuximid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Katwijk Chemi...	Ethosuximid	451717	24100	40	20180509
Katwijk Chemi...	Ethosuximid	451645	24101	40	1807457

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ethosuximid*.
- 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
Katwijk Chemie BV	Ethosuximid	451644	24102	40

- 169 778 Spektren aus insgesamt 3662 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethosuximid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ethosuximid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethosuximid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 506
Typ B	0	40	0	169 778
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24100	24101	6,37	53,62
24101	24101	0,00	55,36

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethylhydrogenfumarat-Calcium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21532-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Calcium; Calcii ethylhydrogenfumaras; Calcii ethylhydrogenofumaras; Monoethylfumarat-Calcium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13B25-N08	21532	40	1411090
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1310029-01	21562	40	20131126
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1306012-01	21641	40	1505456
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1510005	21938	40	20151030*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 152 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- 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
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	13B25-N08	21532 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1310029-01	21562 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1306012-01	21641 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005	21938 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1601011	22294	60
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005-01	entfällt	12

- 169 666 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 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.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	151	1	169 666
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,3421 % (> 97,3684 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21532	21532	0,00	39,59
21562	21641	13,72	42,57
21641	21641	0,00	40,79
21938	21938	0,00	48,02

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21533-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Magnesium; Magnesii ethylhydrogenofumaras; Monoethylfumarat-Magnesium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13G10-N01	21533	40	1411091
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1510006	21937	40	20151030*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1601010	22290	40	20160114*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1510006-01	23008	40	AR-18-FG-000547-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 126 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.
- 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
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	13G10-N01	21533 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1306014-01	21642	60
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1510006	21937 [†]	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1601010	22290 [†]	20
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	14H27-B04-299502	entfällt	6

- 169 692 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 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.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	99	27	169 692
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	78,5714 % (> 76,1905 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21533	21533	0,00	37,61
21937	21937	0,00	31,74
22290	22290	0,00	34,46
23008	23008	0,00	40,30

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fampridin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20902-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fampridin; 4-Aminopyridin; Fampridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Fampridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fampridin	13G26-N06	20902	40	1402686
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	21541	40	20140113
Fagron	Fampridin	16D11-B07-318220	22491	40	AR-16-FG-011566-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894	40	20160609
Caelo	Fampridin	16276001	22905	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	23237	40	20161024

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Fampridin*.
- 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
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	21541 [†]	20
Caelo	Fampridin	16276001	22881	40
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22945	40
Caelo	Fampridin	16276001	23074	40
Caelo	Fampridin	172170	23653	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.

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fampridin	14D11-B06-296110	1
Inresa	Fampridin	220825	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-301641	1
Caelo	Fampridin	15350001	1
Caelo	Fampridin	15350002	1
Fagron	Fampridin	13C07-B02-289395	1
Fagron	Fampridin	16D11-B07	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fampridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	158	22	169 638
Typ C	0	7	0	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	87,7778 % (> 86,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20902	20902	0,00	75,62
21541	20902	5,57	74,75
22491	22491	0,00	72,23
22894	22491	8,28	74,76
22905	22491	14,86	74,92
23237	22491	17,45	74,17

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Finasterid (Form III)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20955-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Finasterid (Form III); Finasteridum (Form III)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Finasterid (Form III)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Finasterid (Form...	13I03-N01	20955	40	1411272
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-01	21626	40	1506004
Fagron	Finasterid (Form...	14A16-B40-295980	21742	40	20140317

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-02	21750	40	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form...	1605020	22565	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form...	1610012	22856	40	20161116*
Fagron	Finasterid (Form...	14A16-B40-295980	21742SI	30	20140317
Euro OTC	Finasterid (Form...	1403016-02	21750SI	36	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form...	1605020	22565SI	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form...	1610012	22856SI	33	20161116*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 379 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 207 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 410 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.
- 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
Fagron	Finasterid (Form III)	12A04-N09	20589	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-01	21626 [†]	20
Fagron	Finasterid (Form III)	14A16-B40-295980	21742 [†]	20
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	21750 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1704004	23151	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010	24129	40
Fagron	Finasterid (Form III)	14A16-B40-295980	21742SI [†]	15
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	21750SI [†]	15
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22594SI	40
Fagron	Finasterid (Form III)	15J15-B02-320084	22595SI	40
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1804010	24129SI	40

- 169 408 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Finasterid (Form III)	14111305	1
Fagron	Finasterid (Form III)	17011303	1
FRagron	Finasterid (Form III)	13I03-N01	2
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1411008-01	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	1
Fagron	Finasterid (Form III)	14L23-B02-306981	1
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1704004-01	1
Shandong Northwest Manu...	Finasterid (Form III)	FNA160604	1

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 825 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Finasterid (Form III)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Finasterid (Form III)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	379	0	73 207
Typ B	0	410	0	169 408
Typ C	0	8	1	81 888

Die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,4169 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20955	20955	0,00	39,91
21626	21626	0,00	51,70
21742	21626	14,53	48,69
21750	21626	14,18	48,87
22565	22565	0,00	50,86
22856	22856	0,00	51,02

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21031-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinolonacetonid; Fluocinoloni acetonidum micron.; Fluocinoloni acetonatum micron.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21031	40	1404008
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21077	40	20121206

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fluocinolonaceto...	12035003	21756	40	20120321
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21822	40	20121206
Fagron	Fluocinolonaceto...	14L19-B04-307101	22267	30	20150219
Caelo	Fluocinolonaceto...	162281	22637	40	20160907*
Caelo	Fluocinolonaceto...	12035003	21756SI	33	20120321
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2804013E-01	21822SI	40	20121206
Fagron	Fluocinolonaceto...	14L19-B04-307101	22267SI	30	20150219
Caelo	Fluocinolonaceto...	162281	22637SI	30	20160907*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 363 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 223 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 353 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.
- 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
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013V-03	20243	40
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	12035003	21756 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	21822 [†]	20
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	21823	60
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-307101	22267 [†]	15
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-307101	23080	40
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	172130	23674	30
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	12035003	21756SI [†]	15
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	21822SI [†]	20
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	21823SI	46
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-307101	22267SI [†]	15
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-307101	23080SI	20
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	172130	23674SI	12

- 169465 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13L13-B35	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13L30-B35-295489	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13L30B35295489	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	1408022-01	2
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	1408022-02	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04	4
Fagron/Kehr	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L-19-B04	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-317248	2
Ichthyol Gesellschaft /...	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-321003	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	14L19-B04-615699	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013E-01	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2840013E-02	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni...	13E22-N10	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	2804013V-03	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni...	12035003	2

[†]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.

- 81 876 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	363	0	73 223
Typ B	0	325	28	169 465
Typ C	0	14	7	81 876

Die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3471 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	92,0680 % (> 91,2181 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	66,6667 % (> 52,3810 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21031	21031	0,00	35,53
21077	21031	2,03	35,74
21756	21031	17,93	40,24
21822	21031	15,93	39,92
22267	21031	13,98	42,67
22637	22637	0,00	48,74

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Folsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20370-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Folsäure; Acidum folicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Folsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Folsäure	12G17-N05	20767	40	20120727
Euro OTC	Folsäure	1401005-01	21288	40	20140131
Euro OTC	Folsäure	1508024	21891	40	20150902*
Euro OTC	Folsäure	1604036	22554	40	20160429*
Euro OTC	Folsäure	1611009	22868	40	20161201*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Folsäure*.
- 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
Fagron	Folsäure	10F03-N13	20370	40
Euro OTC	Folsäure	1508024	21891 [†]	20
Euro OTC	Folsäure	1608030	22818	40
Fagron	Folsäure	16C03-B06-322513	23081	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Folsäure	13g16-n02	1
Fagron	Folsäure	10F03-N13	1
Euro OTC	Folsäure	1307041-01	1
Fagron	Folsäure	13G16-N02	4
Fagron	Folsäure	13A11-N01	1
Euro OTC	Folsäure	1401005-01	2
Euro OTC	Folsäure	1608030-01	1
Euro OTC	Folsäure	1611009-01	1
Fagron	Folsäure	16C03-B06	1
Fagron	Folsäure	UT11110182	1
Farmalabor	Folsäure	P1701610	1

- 81 882 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Folsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	124	16	169 678
Typ C	0	15	0	81 882

Die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	88,5714 % (> 86,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20767	21891	2,34	66,08
21288	21891	8,47	62,84
21891	21891	0,00	63,85
22554	22554	0,00	55,82
22868	22868	0,00	65,24

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fructose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20074-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fructose; Fruchtzucker; Fructosum; Laevulosum; Lävulose

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fructose	1212015-01	21281	40	20130111
Euro OTC	Fructose	1509037	21934	40	20151027*
Euro OTC	Fructose	1512009	22292	40	20160113*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fructose	160667	22481	40	20160425*
Caelo	Fructose	15084311	22490	40	20150316
Euro OTC	Fructose	1701049	22986	40	20170213*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 506 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.
- 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
Caelo	Fructose	09302705	20074	45
Euro OTC	Fructose	1509037	21934 [†]	20
Euro OTC	Fructose	1512009	22292 [†]	20
Caelo	Fructose	160667	22481 [†]	20
Euro OTC	Fructose	1604024	22547	41
Caelo	Fructose	15271213	22583	40
Euro OTC	Fructose	1607030	22693	40
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	23018	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	23082	40
Euro OTC	Fructose	1705002	23391	40
Caelo	Fructose	171439	23422	40
Caelo	Fructose	171439	23673	40
Euro OTC	Fructose	1710034	23901	40
Euro OTC	Fructose	1803040	24087	40

- 169 312 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 437 Spektren von 110 *Apo-Ident*-Kunden aus 166 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 164 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	12132301	2
Caelo	Fructose	14096205	4
Euro OTC	Fructose	1509037-01	8
Phoenix Goettin	Fructose	14E01-B04-293505	2
Caelo	Fructose	15A16-B07-305241	1
Fagron	Fructose	15I21-B01	3
Jenne	Fructose	1607030-01	2
Fagron	Fructose	7K21-N12	1
Caelo	Fructose	17143903	1
Euro OTC	Fructose	1201017-01	2
Caelo	Fructose	11258628	2
phönix,29.10.12	Fructose	1205022-01	1
Euro OTC	Fructose	1205022-01	1
EuRho	Fructose	1212015-01	1
Caelo	Fructose	12132313	5
Caelo	Fructose	12132317	2
Caelo	Fructose	12132325	3
Fagron	Fructose	12K28-N06	2
Caelo	Fructose	1309213394	1
Caelo	Fructose	1081501	1
Synopharm	Fructose	202A052	1
Caelo	Fructose	5061503	1
Fagron	Fructose	508Q-03394	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	516Q-03394	1
Caelo	Fructose	7051304	1
Caelo	Fructose	7111401	1
Lihn/Reformhaus	Fructose	713E-03394	2
Caelo	Fructose	9031504	1
Caelo	Fructose	10051401	1
Caelo	Fructose	10381011	1
Caelo	Fructose	10071201	1
Caelo	Fructose	10381013	1
Anzag	Fructose	10381013	1
Gehe	Fructose	11/07-N08	1
Caelo	Fructose	11071201	1
Caelo	Fructose	1114A03394	1
Caelo	Fructose	11258611	1
Caelo	Fructose	11258614	2
Caelo	Fructose	11258627	3
Fagron	Fructose	1170	1
anzag am 12.06.2012	Fructose	1201017-01	1
Noweda	Fructose	1205022-01	1
Euro OTC	Fructose	1209010-01	4
Euro OTC	Fructose	1212015-01	6
Euro OTC	Fructose	121201-01pzn	2
euroct/gehe	Fructose	1212015-01	1
Anzag 05.03.13	Fructose	12132301	1
Ichthyol, Noweda	Fructose	12132301	1
Caelo	Fructose	12132305	6
Caelo	Fructose	12132309	2
Caelo	Fructose	12132310	1
Caelo	Fructose	12132314	5
Caelo	Fructose	12132320	1
Caelo	Fructose	12132322	3
Caelo	Fructose	121e29-n08	1
Fagron	Fructose	12A26-N04	1
VDL	Fructose	12A26-N04	1
Gehe	Fructose	12B02-N07	1
Gehe	Fructose	12E29-N08	4
Fagron	Fructose	12E29-N08	5
Fagron	Fructose	12H01-N03	3
Gehe	Fructose	12K28-N06	1
Caelo	Fructose	13021304	1
Phönix	Fructose	12K28-N06	1
Euro OTC	Fructose	1307022-01	6
Phoenix 22.12.14	Fructose	1307022-01	1
Caelo	Fructose	13098901	1
Caelo	Fructose	13098902	3
Caelo	Fructose	13098904	1
Fagron	Fructose	13098906	1
Caelo	Fructose	13098906	4
Caelo	Fructose	13098911	1
Caelo	Fructose	13098913	4
Caelo	Fructose	13098909	1
GEHE 17.06.2014	Fructose	13098913	1
Caelo	Fructose	13098914	3
Caelo	Fructose	13098915	1
Phönix	Fructose	13A28-N01	2
Fagron	Fructose	1312A-03394	1
Caelo	Fructose	13098917	3
Caelo	Fructose	13098918	1
Caelo	Fructose	130998922	1
Caelo	Fructose	13098922	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	13A28-N01	11
13.08.13	Fructose	13A28-N01	1
fargon	Fructose	13C25-N03	1
Fagron	Fructose	13C25-N03	5
Alliance Health 13.02.2...	Fructose	13C25-N03	1
Fagron	Fructose	13E27-N07	3
Caelo	Fructose	13E27-N07	1
Fagron	Fructose	13E27-n07	1
Fagron	Fructose	13J18-B06	4
Fagron	Fructose	13J18-B06-286894	1
Caelo	Fructose	13J18-B06-286896	1
Fagron	Fructose	13j18B06286896	1
Gehe	Fructose	13J18-B06-286896	1
Euro OTC	Fructose	140100401	1
Euro OTC	Fructose	1401004-01	10
Fagron	Fructose	13J18-B06-286899	1
Phoenix 22.12.14	Fructose	1401004-01	1
Caelo	Fructose	14096201	4
Caelo	Fructose	14096203	1
Caelo	Fructose	14096207	1
Caelo	Fructose	14096208	2
Caelo	Fructose	14096210	1
Caelo	Fructose	14096211	1
Caelo	Fructose	14096219	4
Caelo	Fructose	14096223	5
Caelo	Fructose	14096224	2
Euro OTC	Fructose	1410009-01	6
Euro OTC	Fructose	141000901	3
Caelo	Fructose	14305203	4
Caelo	Fructose	14305204	1
Jenne	Fructose	14A16-B07	1
Fagron	Fructose	14E01-B04	7
Fagron	Fructose	14E01-B04-29350	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-293505	6
Gehe	Fructose	14E01-B04-293506	2
Fagron	Fructose	14E01B04293506	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-293506	2
Fagron	Fructose	14E01-B04-297098	3
Fagron	Fructose	14E1-B04-293506	1
Fagron	Fructose	14K17-B99	6
Fagron	Fructose	14k17-B99	2
Alliance health	Fructose	14K17-B99-300913	4
Fagron	Fructose	15/21-B01	1
Fagron	Fructose	15/21-B01-323021	1
Caelo	Fructose	1503045-01	2
Euro OTC	Fructose	1503045-01	8
Caelo	Fructose	15084301	3
Caelo	Fructose	15084305	3
Caelo	Fructose	15084312	2
Caelo	Fructose	1509037-01	2
Euro OTC	Fructose	1512009-01	7
Caelo	Fructose	15271205	5
Caelo	Fructose	152711201	1
Fagron	Fructose	1521-B01-323021	1
Caelo	Fructose	15271201	1
Caelo	Fructose	15271208	1
Caelo	Fructose	15271209	1
Caelo	Fructose	15271213	6
Caelo	Fructose	15271214	2
Caelo	Fructose	15271215	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt Koller	Fructose	1544/05141914	1
Fagron	Fructose	15A16-B07	3
Caelo	Fructose	15A16-B07	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-303124	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-305241	1
Jenne	Fructose	15A16-B07	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-308950	1
Phoenix	Fructose	15I21-B01	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-312701	1
Fargon	Fructose	15I21-B01-312701	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323020	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323021	5
Fagron	Fructose	15I21-B01-312701	1
Ebert & Jacobi 08.08.16	Fructose	1604024-01	1
EuRho/Noweda	Fructose	1604024-01	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323021	1
Euro OTC	Fructose	1604024-01	3
Caelo	Fructose	16066101	1
Caelo	Fructose	16066103	3
Caelo	Fructose	16066106	6
Caesar & Loretz/Noweda	Fructose	16066106	1
Caelo	Fructose	16066107	5
Euro OTC	Fructose	1607030-01	8
Euro OTC	Fructose	1610033-01	6
Caelo	Fructose	1610033-01	2
Finteler Apotheke	Fructose	16283910	1
Caelo	Fructose	16283910	1
Noweda	Fructose	16283910	1
Fagron	Fructose	16H05-B01	2
Fagron	Fructose	16H05-B01-330164	2
Fagron	Fructose	17007701	1
Caelo	Fructose	17007702	1
Caelo	Fructose	17007708	1
Caelo	Fructose	170104901	1
Noweda	Fructose	1710034-01	1
Euro OTC	Fructose	1701049-01	1
Euro OTC	Fructose	1705002-01	1
Caelo	Fructose	17143902	2
Noweda	Fructose	17143902	1
Caelo	Fructose	18021501	1
Caelo	Fructose	20081402	1
Caelo	Fructose	21051303	1
Fagron	Fructose	3014Q-03394	1
Caelo	Fructose	31031401	1
Gatt-Koller / Phoenix	Fructose	3156/0813	1
Caelo	Fructose	3313U-03394	1
Euro OTC	Fructose	AD16C91215	1
Phoenix 05.08.2014	Fructose	FR1336122	3
Euro OTC	Fructose	AD15190330	1
fragon	Fructose	FR1413072	1
Fagron	Fructose	FR1413072	1
Fagron	Fructose	FR1443072	8
Caelo	Fructose	Fructose2	1
Caelo	Fructose	Fructose1	1
Gehe	Fructose	K43298821	1
Fagron	Fructose	K43298821	2
Sanacorp	Fructose	K43537721	1
Fagron	Fructose	K43537721	1
Caelo	Fructose	12H01-N03	1
Caelo	Fructose	13A28-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	14305201	1
Caelo	Fructose	14305206	1
Caelo	Fructose	15084308	1
Caelo	Fructose	15084311	1
Fagron	Fructose	1107-N06	1
Caelo	Fructose	11I07-N06	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286896	1
Beiersdorf	Fructose	14096208	1

- 81 460 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 667 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fructose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	506	0	169 312
Typ C	0	436	1	81 460

Die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,8142 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,7712 % (> 99,0847 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21281	22986	6,40	34,94
21934	21934	0,00	30,07
22292	22292	0,00	40,60
22481	22481	0,00	37,25
22490	22292	3,47	38,16
22986	22986	0,00	36,90

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Furosemid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20944-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Furosemid; Furosemidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Furosemid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Furosemid	13A22-N08	20944	40	1401379
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	21819	40	20141215
Fagron	Furosemid	17D06-B01-338982	23940	40	20170626

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Furosemid*.
- 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
Fagron	Furosemid	11B18-N04	20241	40
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	21819 [†]	20
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23083	40
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23084	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 19 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Furosemid	1095H2RI	1
IPCA/Noweda	Furosemid	11D29-N08	1
Fagron	Furosemid	11K21-N26	1
Alliance Healthcare/Hed...	Furosemid	12/13-N06	1
Fagron	Furosemid	12A18-N03	1
Phönix	Furosemid	12a18-n03	1
Fagron	Furosemid	12I13-No6	1
Fagron	Furosemid	13A22-N08	4
Fagron	Furosemid	13E28-B40	2
Fagron	Furosemid	13E28-B40-289433	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40-295538	1
Fagron	Furosemid	15L10-B02-316506	1
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	1
Caelo	Furosemid	16B15-B06	1
Fagron	Furosemid	17d06-b01-335672	1

- 81 878 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 819 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Furosemid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	19	0	81 878

Die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20944	20944	0,00	66,12
21819	20944	6,62	64,48
23940	20944	6,69	64,29

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fusidinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20780-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fusidinsäure; Acidum fusidicum; Acidum fusidinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Fusidinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fusidinsäure	12G04-N01	20780	40	1401162
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	21733	40	20140113
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	21897	40	20140605

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Fusidinsäure*.
- 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
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	21733 [†]	20
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	21897 [†]	20
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-322112	23069	40
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-343675	23943	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	4113U-07034	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	3
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289514	1
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	4
Fagron	Fusidinsäure	15/10-B02-314192	1
Fagron	Fusidinsäure	116E-03682	1
Fagron	Fusidinsäure	15/10-b02	2
Fagron	Fusidinsäure	1510-B02319231	1
Ebert 24.08.16	Fusidinsäure	1510-B02319452	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-314192	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-314545	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-317688	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-317697	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-322112	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10B02-319231	1
Fagron	Fusidinsäure	12B23-N03	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-326182	1
Fagron	Fusidinsäure	17G06-B99-337953	1
Fagron	Fusidinsäure	12G04-No1	1
Fagron	Fusidinsäure	13A07-N10	2
Fagron	Fusidinsäure	13H19-N05	1

- 81 867 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fusidinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	119	1	169 698
Typ C	0	28	2	81 867

Die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,3333 % (> 83,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20780	20780	0,00	29,37
21733	20780	4,77	28,01
21897	20780	14,12	26,85

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gelatine, weiß
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20206-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gelatine, weiß; Gelatina alba; Gelatine

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Gelatine, weiß* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	20898	40	20111214
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22499	40	AR-16-FG-014461-01
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22582	40	AR-16-FG-011564-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 125 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.
- 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	Gelatine, weiß	10051107	20206	40
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22582 [†]	5
Caelo	Gelatine, weiß	172772	23792	40
Caelo	Gelatine, weiß	154419	23793	40

- 169 693 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho / 20	Gelatine, weiß	1106021-01	1
Caelo	Gelatine, weiß	14130901	2
Caelo	Gelatine, weiß	14130912	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084801	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084806	1
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	1
Caelo	Gelatine, weiß	15441922	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019308	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019319	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019322	1
Euro OTC	Gelatine, weiß	1106021-01	2
Caelo	Gelatine, weiß	11314516	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334020	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	3
Phönix 13.05.2013	Gelatine, weiß	12332564	1
Caelo	Gelatine, weiß	12354401	1
Caelo	Gelatine, weiß	12354507	3
Caelo	Gelatine, weiß	4110I-01578	1

- 81 873 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gelatine, weiß* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	87	38	169 693
Typ C	0	17	7	81 873

Die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	69,6000 % (> 67,2000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	70,8333 % (> 58,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20898	22582	6,54	19,62
22499	22499	0,00	17,66
22582	22582	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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gentamicinsulfat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20640-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gentamicinsulfat; Gentamicini sulfas; Gentamycinsulfat; Gentamycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* 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 *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	20661	40	1411075
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	21081	40	20130919
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580	40	20130723

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582	40	1411076
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684	40	20140616
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837	40	0000010321
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	22604	40	20150119
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036	22857	40	20161124*
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	23210	40	20160411
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	23782	40	1804343
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882	40	20171206*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 73 146 Spektren aus insgesamt 1596 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 735 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- 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
Caelo	Gentamicinsulfat	73402189	20008	50
Caelo	Gentamicinsulfat	09115106	20108	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-01	20223	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	11113309	20640	40
zu erfassen	Gentamicinsulfat	zu erfassen	21016	20
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578	60
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580 [†]	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582 [†]	20
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684 [†]	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21697	45
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837 [†]	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054	22568	40
Caelo	Gentamicinsulfat	170996	23335	40
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578SI	60
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580SI	60
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684SI	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837SI	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882SI	40

- 169083 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 691 Spektren von 295 *Apo-Ident*-Kunden aus 191 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 179 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4988304	1
Caelo	Gentamicinsulfat	7011505	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-03	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-01	12
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-02	22
Caelo	Gentamicinsulfat	12146602	9
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26-N05	11
Caelo	Gentamicinsulfat	12146604	6
Fargron/AHD	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fujian Fukang Pharmaceu...	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05-286568	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	13024-N05	1
Noweda	Gentamicinsulfat	1305005	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
PHOENIX 10.03.2014	Gentamicinsulfat	1305047	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047	1
Gehe am 24.2.14	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	14
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03(2mal)	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	12
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504703	2
Euroo/Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03	3
Anzag	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Sanacorp 06.01.15 EK 6,20	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189606	7
Caelo	Gentamicinsulfat	13189608	4
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189608	1
Herbasinica	Gentamicinsulfat	13189608	1
Phönix	Gentamicinsulfat	13189611	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	13189611	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189611	10
Noweda	Gentamicinsulfat	13189611	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189612	15
Noweda	Gentamicinsulfat	13189612	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189613	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189614	2
Fagron	Gentamicinsulfat	1319-B05-286565	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	8
AHD 29.10.14 EK6,12	Gentamicinsulfat	13205004	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13205004	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13205005	12
AHD	Gentamicinsulfat	13205005	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13205006	5
Caelo	Gentamicinsulfat	13205007	2
Fagron	Gentamicinsulfat	13f13-N01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13D24-N05	10
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-01	3
Anzag	Gentamicinsulfat	1407024-01	1
Euro	Gentamicinsulfat	1407024-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-03	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702403	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702404	3
Noweda	Gentamicinsulfat	140702404	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-04	7
Noweda	Gentamicinsulfat	1407024-04	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-4	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14081307	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14081307	1
Caelo	Gentamicinsulfat	143533504	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353502	2
Phönix	Gentamicinsulfat	14353502	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353503	14
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	8
Noweda	Gentamicinsulfat	14353504	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353505	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fujian Fukang Pharmacea...	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294835	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	3
Fujian Fukang Pharmaceu...	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	2
Fujian Fukang Pharmacea...	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14e08b03300619	1
Yantai Justaware Pharma...	Gentamicinsulfat	14K28-B06	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-301951	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303636	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303640	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-b06-303640	2
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	4
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28B06303646	2
Caelo	Gentamicinsulfat	150320G	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-01	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-01	10
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601601	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-02	24
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601602	2
AHD /Pharmachem Pößneck	Gentamicinsulfat	1506016-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226501	12
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226501	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226502	14
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226502	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226508	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15226513	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226514	4
PHÖNIX	Gentamicinsulfat	15226514	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15226514	2
Gehe	Gentamicinsulfat	15226517	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226518	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15258802	12
Fagron	Gentamicinsulfat	15258802	1
Caesar&Loretz GmbH,25.0...	Gentamicinsulfat	15258802	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258803	9
Caelo	Gentamicinsulfat	15258805	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258806	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	15258808	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258808	4
GEHE	Gentamicinsulfat	15258808	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258809	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258810	9
Caelo	Gentamicinsulfat	15258813	4
Caelo	Gentamicinsulfat	15258815	2
GEHE	Gentamicinsulfat	15258815	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258816	8
Phoenix	Gentamicinsulfat	15258816	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258818	6
Caelo	Gentamicinsulfat	15258819	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258822	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15b03-b07-309482	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-316255	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-320305	3
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322928	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326632	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322945	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326635	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	16004054-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	16004054-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-01	9
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-01	2
Eurimpharm1	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-02	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	6
Caelo	Gentamicinsulfat	1610036-01	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	161003601	1
	Gentamicinsulfat	1610038-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	2
Caelo	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328731	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17081502	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1709601	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099603	3
Caelo	Gentamicinsulfat	17099604	4
Caelo	Gentamicinsulfat	17099608	3
Caelo	Gentamicinsulfat		3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	180208G/1711025-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	19-B05-286568	1
Caelo	Gentamicinsulfat	23012015E	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20161102-4	1
Caelo	Gentamicinsulfat	31032014E	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	28/AKD11	1
Caelo	Gentamicinsulfat	4563125	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1212646	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1305122	1
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1603072	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11K21-N17	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1216602	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG11112482	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189606	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189607	11
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290858	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11604054-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	115258818	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1435303	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	14353503	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14a30-b04-290858	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-B06-303640	1
Caesar&Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	15226501	1
Sanacorp WE: 28.09.17 ...	Gentamicinsulfat	15258825	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1528802	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15803-B07-309482	1
Audor Pharma	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
AHD Lamotte GmbH	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-02	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3714I-01582	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	80616-2	1
Caelo	Gentamicinsulfat	6082013C	1
Caelo	Gentamicinsulfat	9115112	1
Caelo	Gentamicinsulfat	100017814	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	10017817	1
Caelo	Gentamicinsulfat	10017820	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1007036-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	10A29-N06	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09N10	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09-N10	1
Noweda	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-01	6
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-02	3
Fagron	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	110616-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	111113309	1
Caelo	Gentamicinsulfat	11113303	2
Caelo	Gentamicinsulfat	11113304	4
Caelo	Gentamicinsulfat	11113308	5
Phönix	Gentamicinsulfat	11113309	1
phönix, 19.11.2012	Gentamicinsulfat	1160616-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11k21-n17	3
Großhandel	Gentamicinsulfat	11K21-N17	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1205021	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1205021-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-02	3
Fagron	Gentamicinsulfat	1205021-02	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat		1
phönix	Gentamicinsulfat	1214605	1
Anzag	Gentamicinsulfat	12146602	1
Noweda	Gentamicinsulfat	12146602	1
vdl	Gentamicinsulfat	12146602	1
Phönix	Gentamicinsulfat	12146602	1
Gehe	Gentamicinsulfat	12146604	1
Gehe	Gentamicinsulfat	12146605	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146605	6
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	12146611	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12146611	12
Caelo	Gentamicinsulfat	12146612	4
Caelo	Gentamicinsulfat	12163204	5
Caelo	Gentamicinsulfat	12163206	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163207	4
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	12163207	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163209	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	1221-n02	1
Anzag 06.09.2012	Gentamicinsulfat	12D26-N05	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	12D26-N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12D6-N05	1
Kehr	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12g04-n16	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Alliance Healthcare	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12117-no2	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	13091207	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189602	6
Phönix/Maros	Gentamicinsulfat	13189602	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189603	3
Caelo	Gentamicinsulfat	13189605	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13189607	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189607	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	20100512-3	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17101-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3110806	1
Caelo	Gentamicinsulfat	312012	1
Caelo	Gentamicinsulfat	32131-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	73402189	1
EuRho	Gentamicinsulfat	FG1112482	1
Fargon	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189607	1

- 81 206 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 647 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gentamicinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gentamicinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	73 146
Typ B	0	497	238	169 083
Typ C	0	649	42	81 206

Die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	67,6190 % (> 67,2109 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,9219 % (> 93,4877 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20661	20661	0,00	19,99
21081	21837	6,32	31,32
21580	21837	5,94	36,01
21582	21582	0,00	25,45
21684	21837	3,09	28,05
21837	21837	0,00	37,15
22604	21837	9,92	35,90
22857	22857	0,00	19,27
23210	21837	4,85	27,52
23782	23782	0,00	24,23
23882	23882	0,00	23,34

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose, wasserfrei
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20982-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose, wasserfrei; Glucosum anhydricum; Saccharum amylaceum anhydricum; Wasserfreie Glucose

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Glucose, wasserfrei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose, wasserf. . .	12294514	20982	40	1402475
Caelo	Glucose, wasserf. . .	14033901	21363	40	20140214
Caelo	Glucose, wasserf. . .	14142310	21703	30	20140523
Caelo	Glucose, wasserf. . .	16050501	22586	40	20160317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 436 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 165 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*.
- 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	Glucose, wasserfrei	11017101	20262	30
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017110	20279	40
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142310	21703 [†]	15
Caelo	Glucose, wasserfrei	16157401	23583	40
Caelo	Glucose, wasserfrei	180129	23820	40

- 169 653 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 359 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 135 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 130 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	3121402	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	5081401	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4071505	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	6031505	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	10091503	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13041501	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178701	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178712	1
GEHE	Glucose, wasserfrei	13178715	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329503	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329512	7
PHOENIX 30.05.2014	Glucose, wasserfrei	13329514	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033901	2
Gehe	Glucose, wasserfrei	14033901	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033902	5
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033906	5
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033907	5
GEHE 17.07.2014	Glucose, wasserfrei	14033907	1
AHD	Glucose, wasserfrei	14033908	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033908	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	14051401	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142301	2
Fagron	Glucose, wasserfrei	14142303	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142303	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142308	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142304	1
Gehe 27.11.14	Glucose, wasserfrei	14142309	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142310	4
Phoenix	Glucose, wasserfrei	14142310	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142313	2
Gehe Kassel	Glucose, wasserfrei	14142313	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14142314	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319304	6
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319302	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1415U-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319308	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319309	4
Gehe Kassel	Glucose, wasserfrei	14319310	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14319310	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095001	9
Caelo	Glucose, wasserfrei	1439304	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095004	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095005	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148801	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148802	7
Phoenix	Glucose, wasserfrei	15148801	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148807	6
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148808	3
Caesar&Loretz	Glucose, wasserfrei	15148808	1
Euro OTC	Glucose, wasserfrei	15148808	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148810	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148809	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15148813	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Glucose, wasserfrei	15321906	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329001	7
Rondell Apotheke	Glucose, wasserfrei	15329003	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329004	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329005	4
Fagron	Glucose, wasserfrei	15329005	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329006	7
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329008	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Glucose, wasserfrei	15329006	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329010	2
Phoenix	Glucose, wasserfrei	15329010	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	160308G	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050501	11
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050502	4
Klenk	Glucose, wasserfrei	16050502	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050503	7
Phoenix	Glucose, wasserfrei	16050503	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050504	1
Allianc. Healthc. /c	Glucose, wasserfrei	16050510	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16050510	1
Bombastus	Glucose, wasserfrei	160505202	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1614U3393	1
Audor Pharma	Glucose, wasserfrei	16157402	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	16157403	18
Caesar & Loretz GmbH	Glucose, wasserfrei	16157403	1
Gehe	Glucose, wasserfrei	16157403	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	16157406	10
Caelo	Glucose, wasserfrei	16157411	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	16328801	6
Caelo	Glucose, wasserfrei	16328803	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	16328805	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1650502	1
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose, wasserfrei	17/16	1
Apotheke-SiO2-Mischung	Glucose, wasserfrei	18/15	1
GEHE	Glucose, wasserfrei	18012902	2
Sonnen-Apotheke Wefensl...	Glucose, wasserfrei	34/16	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	3214M-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1914I03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	106213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	208223393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	214U-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	402313393	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	712213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1001313393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017108	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1114A03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017121	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358813	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358818	2
Anzag 11.08.2012	Glucose, wasserfrei	11358823	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141701	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358823	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358825	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Jenne	Glucose, wasserfrei	12141705	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141706	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141711	1
Phönix, 02.11.2012	Glucose, wasserfrei	12141711	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141714	2
Phönix, 02.11.2012	Glucose, wasserfrei	12141715	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141715	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141717	1
Synopharm am 10.09.2012	Glucose, wasserfrei	12141717	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141718	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294505	3
Gehe 02.07.2013	Glucose, wasserfrei	1224517	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294509	3
Sanacorp	Glucose, wasserfrei	12294509	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294510	3
Caesar&lorenz,Anzag	Glucose, wasserfrei	12294509	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294514	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294515	2
Gehe 02.07.2013	Glucose, wasserfrei	12294515	2
Phoenix	Glucose, wasserfrei	12294517	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294517	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294519	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1317815	1
Phönix	Glucose, wasserfrei	13178701	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178702	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178704	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178707	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178711	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178715	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178716	1
Fagron	Glucose, wasserfrei	13178716	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178718	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329501	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329504	2
Anzag	Glucose, wasserfrei	13329505	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329507	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	15051301	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1603213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16101204	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	16101205	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2102201301	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	25061204	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	26041303	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2513M03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4313Q3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	3513I-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4713I-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	5013I3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	AKD14	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	Glucose1	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	Glucose2	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15095003	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294509-3425311150	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose, wasserfrei	14033902	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	15329002	1
Phoenix	Glucose, wasserfrei	16050501	1
GEHE	Glucose, wasserfrei	16157406	1
GEHE	Glucose, wasserfrei	16328801	1
GEHE	Glucose, wasserfrei	16328805	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	23091401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apotheke/Defektur Misch...	Glucose, wasserfrei		1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141705	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2013Q-03393	1

- 81 538 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 699 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose, wasserfrei* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	73 436
Typ B	0	154	11	169 653
Typ C	0	333	26	81 538

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,3333 % (> 91,5152 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,7577 % (> 91,9220 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20982	20982	0,00	36,09
21363	20982	5,11	36,74
21703	20982	5,74	36,58
22586	20982	8,42	35,69

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucose-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20031-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Dextrose; Glucosum monohydricum; Saccharum amylaceum; Traubenzucker

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Glucose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	20799	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	21274	40	20140304
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905	40	20150914*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308	40	20160129*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006	22538	40	20160511*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002	23006	40	20170213*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005	24162	40	20180718*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 395 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	82246219	20031	75
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	21285	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905 [†]	20
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308 [†]	20
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	22692	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	23025	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	171368	23304	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	23545	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	173050	23802	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009	23897	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.

- 169423 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1100 Spektren von 237 *Apo-Ident*-Kunden aus 260 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 254 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Glucose-Monohydrat	1210034	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284229	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157007	8
EuRho	Glucose-Monohydrat	2710Q-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2313E-02209	1
Dextro Energy GmbH/Sana...	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Dextro Energy GmbH/Krie...	Glucose-Monohydrat		1
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	13171	1
Dextro Energy GmbH	Glucose-Monohydrat	L4036	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4163	2
Dextro Energy GmbH	Glucose-Monohydrat	L4273	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4164	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4274	1
Dextro GmbH/Noweda	Glucose-Monohydrat	L5301	1
Fagron	Glucose-Monohydrat		1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	96-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2101402	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02141714	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02142614	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	40615HJK01	1
Klenk	Glucose-Monohydrat	4298924	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5051401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11021509	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1103027-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1108061-01	3
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11111111	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-03	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	12284230	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284231	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
Roquette Freres/AHD	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	8
Klenk	Glucose-Monohydrat	13157002	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157005	14
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157002	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157008	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157011	14
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157012	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157013	1
Cealo	Glucose-Monohydrat	13157017	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157019	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157026	3
Gehe	Glucose-Monohydrat	13157026	2
sanacorp	Glucose-Monohydrat	13157026	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	20
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H14-B06-289483	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140004-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	14005004-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-01	15
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
gehe	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101902	2
Ph.Eur.8.0	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-01	17
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500401	2
Sonnenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	140500401	1
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-02	5
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1405004-02	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1407-808-307707	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500402	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-01	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	141001901	1
EuRho/GEHE	Glucose-Monohydrat	1410019-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-02	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	1410019-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102401	6
AHD	Glucose-Monohydrat	14102407	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102407	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102411	5
Gehe	Glucose-Monohydrat	14102411	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102412	11
Fagron	Glucose-Monohydrat	14102412	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102415	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102416	5
Noweda 06.10.2014	Glucose-Monohydrat	14102416	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102418	9
Gehe	Glucose-Monohydrat	14102419	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102419	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102420	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102421	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102424	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102427	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102430	3
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	14102430	1
Cealo	Glucose-Monohydrat	14102430	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	14120419	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334802	10
Noweda 10.02.2015	Glucose-Monohydrat	14334802	3
Bombastus	Glucose-Monohydrat	14334802	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334806	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334807	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334808	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334809	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334810	6
Anzag	Glucose-Monohydrat	14334810	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334811	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334812	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	145004-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291138	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291143	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02	4
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291353	10
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	4
Caelo	Glucose-Monohydrat		3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08-298602	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04B8298602	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	150302G	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-01	16
Euro/ Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1504028-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150402801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-02	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15040281	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-01	18
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150900601	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1509006-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-1	1
Caello/Phönix	Glucose-Monohydrat	15095601	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095601	13
sana	Glucose-Monohydrat	15095601	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15095601	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095603	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095602	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095605	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095611	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095612	11
Noweda 30.07.2015	Glucose-Monohydrat	15095612	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180001	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180002	15
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180003	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180005	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180010	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15180010	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180012	21
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180013	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15180013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180015	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180016	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	1518002	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1521-B06-309508	1
Caeolo/Noweda	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413302	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413303	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304	25
Caesa/Phoenix	Glucose-Monohydrat	15413304	1
Noweda 10.032016	Glucose-Monohydrat	15413304	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413402	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413401	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15413402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413405	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413409	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413410	3
Bombastus	Glucose-Monohydrat	15413410	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413412	1
Cealo/ Noweda	Glucose-Monohydrat	15413412	1
allianz	Glucose-Monohydrat	1543409	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	15A21-B06-309508	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	15B01291137	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-01	14
Caelo	Glucose-Monohydrat	1601016-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160101601	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-02	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16040060-01	1
Euroo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-01	15
Euro/Alliance Healthcare	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-02	19
Euro/Noweda	Glucose-Monohydrat	1604006-02	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604104	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049101	15
phönix	Glucose-Monohydrat	16049101	1
Alliance	Glucose-Monohydrat	16049101	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049102	5
Caesar & Loretz/Noweda	Glucose-Monohydrat	16049102	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049103	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049104	10
phönix	Glucose-Monohydrat	16049104	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049105	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049107	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-01	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-02	17
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	160915HML01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184801	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184802	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184808	3
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184810	10
Caeolo/Phönix	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184816	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16184816	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136802	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005802	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005803	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005804	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005811	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005812	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apotheke im Forum	Glucose-Monohydrat	17010002-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-01	11
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-01	8
GEHE	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170700401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136801	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136804	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030003	1
Caesar & Loretz/ Caesar...	Glucose-Monohydrat	18030004	1
GEHE	Glucose-Monohydrat	18030003	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18071402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	200415PJK01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2316E-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	28051507	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	613011-3p	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	E056D	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E0AJ5	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E144C	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	I056D	1
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1164J15	1
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1282J14	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	30912HML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	8G31-N09	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	10082017	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	1103027-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1108061-01	1
Eurho/Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Gehe	Glucose-Monohydrat	1108061-01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1108061-01	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1108061-02	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082014	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082020	2
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110913HJK02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1114U2209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314516	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	1131416	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314519	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314525	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314521	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314526	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314528	11
Noweda	Glucose-Monohydrat	11B22-N06	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	11K16-N01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-01	3
Noweda	Glucose-Monohydrat	1204044-01	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-02	10
Gehe	Glucose-Monohydrat	1204044-02	3
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	120912HML02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-01	10
Gehe	Glucose-Monohydrat	1210034-01	5
Fagron	Glucose-Monohydrat	1210034-01	1
Roquette Lestrem FR/ No...	Glucose-Monohydrat	1210034-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	1210034-02	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	1210034-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284202	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284204	2
Anzag 04.04.13	Glucose-Monohydrat	12284206	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284206	8
Phoenix	Glucose-Monohydrat	12284206	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284210	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284219	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284222	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284230	5
Fagron	Glucose-Monohydrat	12B09-N05	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	10
Kehr	Glucose-Monohydrat	12C26-N06	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-N001	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-01	7
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	130503001	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	130503002	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157022	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13AN01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	12
Fargron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-n01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-No1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01N03	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	8
FARGON	Glucose-Monohydrat	13b01-n03	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25N09	2
Fargon	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1401019-01	3
pharma gmbh	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1406212209	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1504028-01	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	151780	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	151780-0004	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601312209	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	180213HJK01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2013U-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2023012-1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	31102013B	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	270313PML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	3413E-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	3413Q-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4213Q-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E267X	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E368B	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E524W	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glucose-Monohydrat	E571X	2
dextro energy / Noweda	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Dextro/Krieger/15.05.13	Glucose-Monohydrat	L3092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334805	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	151780	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095606	1
Sanacorp,30.03.17, 7,12EUR	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1701002-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1134506	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	11K16-N01	1
Gutenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	1
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Caesar & Lorenz	Glucose-Monohydrat	13157007	1
Fragon	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157021	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	3/AKD100	1
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	L3270	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1210334-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	5
Dextro	Glucose-Monohydrat	L0222	1

- 80 797 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 578 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	395	0	169 423
Typ C	0	1100	0	80 797

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,4810 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 99,4545 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20799	21905	3,37	32,93
21274	21905	3,57	25,82
21905	21905	0,00	28,28
22308	22308	0,00	24,51
22538	22538	0,00	31,97
23006	23006	0,00	25,75
24162	24162	0,00	20,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glutamin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	23150-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutamin; Glutaminum; L-Glutamin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* 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 *Glutamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glutamin	1702007	23150	40	20170322*
Euro OTC	Glutamin	1706010	23543	40	20170802*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Glutamin*.
- 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
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23415	40
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23416	40
Euro OTC	Glutamin	1802010	23950	40
Euro OTC	Glutamin	1806001	24121	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 *Glutamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1706010-01	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 506
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23150	23150	0,00	31,04
23543	23543	0,00	30,69

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glutaminsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20436-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutaminsäure; Acidum glutamicum; Acidum glutaminicum; L-Glutaminsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* 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 *Glutaminsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glutaminsäure	11I30-N02	20840	40	AR-15-FG-010446-02
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	21720	40	20140627
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	22562	40	20160523*
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	24124	40	20180613*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Glutaminsäure*.
- 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
Pharmorgana	Glutaminsäure	1000110813	20436	40
Euro OTC	Glutaminsäure	L1211001-01	21282	40
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	21720 [†]	20
Fagron	Glutaminsäure	15G31-B08-311884	23599	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glutaminsäure	13J21-N10	2
Euro OTC	Glutaminsäure	28071505	1
Fagron	Glutaminsäure	6120	1
Fagron	Glutaminsäure	13G15-N06	3
Fagron	Glutaminsäure	3031502	1
Euro OTC	Glutaminsäure	WE11020045	1

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutaminsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	100	40	169 678
Typ C	0	7	2	81 888

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	71,4286 % (> 69,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20840	20840	0,00	46,30
21720	22562	11,75	50,53
22562	22562	0,00	51,04
24124	24124	0,00	49,30

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20823-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycin; Glycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Glycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycin	12G13-N04	20823	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	21276	40	20120711
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534	40	AR-15-FG-005430-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycin	13157303	21687	40	20130625
Caelo	Glycin	14147006	21818	40	AR-16-FG-012263-01
Caelo	Glycin	15262518	23124	40	20150910
Caelo	Glycin	170265	23295	40	20170315*
Caelo	Glycin	173493	23834	40	20180117*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.
- 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
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21284	40
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534 [†]	20
Caelo	Glycin	13157303	21687 [†]	20
Caelo	Glycin	14147006	21818 [†]	20
Euro OTC	Glycin	1605035	22683	40
Euro OTC	Glycin	1704015	23387	40
Euro OTC	Glycin	1801005	23912	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.

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.
- 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	Glycin	14147005	1
Caelo	Glycin	15262502	2
Caelo	Glycin	15262504	1
Caelo	Glycin	15262503	1
Caelo	Glycin	15262518	1
Caelo	Glycin	17026502	2
Euro OTC	Glycin	1801005-01	1

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Glycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	308	12	73 266
Typ B	0	219	1	169 598
Typ C	0	8	1	81 888

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	96,2500 % (> 95,3125 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,5455 % (> 98,1818 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20823	20823	0,00	129,17
21276	20823	14,70	130,36
21534	21534	0,00	121,41
21687	21534	9,23	130,25
21818	21818	0,00	139,12
23124	20823	24,96	128,29
23295	23295	0,00	140,52
23834	23834	0,00	132,92

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glycopyrroniumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	23076-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycopyrroniumbromid; Glycopyrronii bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Glycopyrroniumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycopyrroniumbr...	16E09-B08-331027	23076	40	1707615
Fagron	Glycopyrroniumbr...	16E09-B08-331027	23077	40	20160530
Fagron	Glycopyrroniumbr...	18C30-B07-350744	24183	40	20180502

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Glycopyrroniumbromid*.
- 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
Fagron	Glycopyrroniumbromid	17D28-B04-341606	23939	40

- 169 778 Spektren aus insgesamt 3662 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glycopyrroniumbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Glycopyrroniumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycopyrroniumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	40	0	169 778
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23076	23076	0,00	38,23
23077	23076	1,30	38,14
24183	23076	1,84	38,40

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gramicidin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20203-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gramicidin; Gramicidinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Gramicidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253	40	AR-15-FG-000813-01
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	23744	40	AR-18-FG-008970-02
Fagron	Gramicidin	18A19-B14-350428	24171	40	20180704

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 232 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.
- 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
Fagron	Gramicidin	11A27-N32	20203	40
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544	40
Fagron	Gramicidin	15H18-B01-316269	22748	40
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253SI	60
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544SI	52

- 169 586 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gramicidin	11F-24-N03	1
Fagron	Gramicidin	12I07-N03	1
Fagron	Gramicidin	12K22-N12	1
Caelo	Gramicidin	13J15-N02	1
Fagron	Gramicidin	14H06-B03-297614	3
Fagron	Gramicidin	B3200202	1
Fagron	Gramicidin	15C11-B04-306766	1
Fagron	Gramicidin	B3200266	1
Fagron	Gramicidin	12/07-N03	1
Fagron	Gramicidin	12F18-N09	1

- 81 885 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 823 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gramicidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	125	107	169 586
Typ C	0	12	0	81 885

Die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	53,8793 % (> 52,5862 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21253	21253	0,00	21,00
23744	23744	0,00	20,87
24171	21253	6,80	21,23

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Griseofulvin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20939-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Griseofulvin; Griseofulvinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Griseofulvin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	20939	40	1401419
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-296834	21725	40	20140526
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	23594	40	20160713

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Griseofulvin*.
- 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
Fagron	Griseofulvin	09B13-N08	20236	40
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-296834	21725 [†]	20
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-345995	23996	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 55 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	130922	2
Fagron	Griseofulvin	13L-13B08	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290316	4
Phönix Gotha	Griseofulvin	140410	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290317	1
Fagron	Griseofulvin	140410	2
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300366	3
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01	1
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	15062015A	1
Euro OTC	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306547	6
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306663	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-396547	1
Fagron	Griseofulvin	15L03-B04-315624	3
Bombastus	Griseofulvin	15L03-HH150640	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323067	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323068	2
Fagron GmbH & Co.KG	Griseofulvin	16F13-B06-323067	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-323068	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	2
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Noweda	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Sanacorp	Griseofulvin	17L05-B05-345995	1
Fagron	Griseofulvin	HH160510	1
Caelo	Griseofulvin	100910	1
Fagron	Griseofulvin	10F03-N12	1
Fagron	Griseofulvin	11F30-N16	1
Fagron	Griseofulvin	11J11-N13	1
Sanacorp/ F	Griseofulvin	12B06-N07	1
Phönix Gotha	Griseofulvin	12D04-N12	2
Fagron	Griseofulvin	12D04-N12	1
Fagron	Griseofulvin	12F18-N04	1
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	1
Fagron	Griseofulvin	13F12-N22	1

- 81 842 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 802 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem

Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Griseofulvin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	52	3	81 842

Die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	94,5455 % (> 89,0909 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20939	20939	0,00	57,00
21725	20939	8,91	58,89
23594	20939	3,72	58,86

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Guaifenesin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20551-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Guaifenesin; Guaifenesinum; Guajacolglycerinäther; Guajacolum glycerinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	21287	40	20121214
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864	40	20150708*
Euro OTC	Guaifenesin	1605005	22555	40	20160525*
Caelo	Guaifenesin	163333	23051	40	20161221*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.
- 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
Caelo	Guaifenesin	11277411	20551	40
Caelo	Guaifenesin	11277411	20563	40
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864 [†]	20
Euro OTC	Guaifenesin	1701011	22993	40
Euro OTC	Guaifenesin	1706006	23551	40
Caelo	Guaifenesin	172496	23644	40
Euro OTC	Guaifenesin	1710033	23741	40
Euro OTC	Guaifenesin	1802001	23949	40
Euro OTC	Guaifenesin	1804004	24076	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169 478 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix 05.07.2014	Guaifenesin	1402023-01	2
Euro OTC	Guaifenesin	1409006-02	1
Caelo	Guaifenesin	1212002-01	1
Caelo	Guaifenesin	14B20-B03-296249	1
Caelo	Guaifenesin	12277311	1
Caelo	Guaifenesin	12277307	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 827 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guaifenesin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	340	0	169 478
Typ C	0	6	1	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21287	22555	10,62	35,24
21864	21864	0,00	35,16
22555	22555	0,00	34,47
23051	23051	0,00	35,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Harnstoff**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20017-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Harnstoff; Carbamid; Carbamidum; Kohlensäurediamid; Urea pura; Ureum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	20712	40	20120724
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537	40	20140519
Caelo	Harnstoff	15154103	22315	40	20150722

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317	40	20141003
Caelo	Harnstoff	161074	22466	40	20160509*
Caelo	Harnstoff	170216	23033	40	20170202*
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI	40	20150722
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI	40	20141003

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 266 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Harnstoff	82374239	20017	30
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537 [†]	20
Caelo	Harnstoff	15154103	22315 [†]	20
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317 [†]	20
Euro OTC	Harnstoff	1601044	22376	40
Caelo	Harnstoff	161074	22466 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156	40
Euro OTC	Harnstoff	1707015	23535	40
Caelo	Harnstoff	180242	24042	40
Caelo	Harnstoff	180230	24043	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078	40
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI [†]	20
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI [†]	20
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552SI	40
Caelo	Harnstoff	170216	23033SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078SI	40

- 169 228 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1781 Spektren von 410 *Apo-Ident*-Kunden aus 284 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 273 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	14107109	22
Caelo	Harnstoff	15154110	21
Caelo	Harnstoff	15154112	30
Caelo	Harnstoff	16107407	15
Caelo	Harnstoff	16107420	13
Gehe, 05.04.17, 5,30EUR	Harnstoff	16107412	1
Caelo	Harnstoff	18024202	6
Caelo	Harnstoff	16107418	10
ACM	Harnstoff	KNC1795J14	1
Caelo	Harnstoff	13064215	24
Anzag, 12.12.2012	Harnstoff		1
PHOENIX 29.08.2014	Harnstoff		1
Hirsch	Harnstoff	810811	1
Caelo	Harnstoff	2324534	1
Caelo	Harnstoff	14107113	18
Fagron	Harnstoff	235/12I04-N06	1
Caelo	Harnstoff	314Q2544	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	5061410	1
Euro OTC	Harnstoff	72/14	1
Caelo	Harnstoff		12
Caelo	Harnstoff	9240908	1
Euro OTC	Harnstoff	1003024-02	2
Caelo	Harnstoff	10038587	1
Caelo	Harnstoff	10081208	1
Caelo	Harnstoff	10116	1
Caelo	Harnstoff	10169722	1
Caelo	Harnstoff	10169726	2
Caelo	Harnstoff	10169731	2
Caelo	Harnstoff	107063	1
Fagron	Harnstoff	10E31-N06	1
Euro OTC	Harnstoff	1110023-01	1
Sanacorp	Harnstoff	1110023-01	1
Caelo	Harnstoff	1111	1
Caelo	Harnstoff	11120725	1
Caelo	Harnstoff	1113A-025	1
Caelo	Harnstoff	11150701	2
Caelo	Harnstoff	11150702	3
Caelo	Harnstoff	11150703	1
Caesar&loretz,Phoenix	Harnstoff	11150713	1
Caelo	Harnstoff	11150713	1
Caelo	Harnstoff	11150714	2
Caelo	Harnstoff	11150721	4
Phönix Gotha	Harnstoff	11150721	1
Bombastus	Harnstoff	11150721	1
Noweda	Harnstoff	11150714	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Harnstoff	11150722	1
Caelo	Harnstoff	11150722	4
Caelo	Harnstoff	11150725	4
Noweda	Harnstoff	11150725	1
Caelo	Harnstoff	11150731	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	11150736	1
Caelo	Harnstoff	11150736	7
Caesar&loretz,Anzag	Harnstoff	11150738	1
Caelo	Harnstoff	11150738	2
Caelo	Harnstoff	1150722	1
Euro OTC	Harnstoff	118900	1
Sino Phyto	Harnstoff	118900-0003	1
Fagron	Harnstoff	11C25-N01	1
Fagron	Harnstoff	11D-13-M04	1
Fagron	Harnstoff	11F24-N16	1
Fagron	Harnstoff	11H01-N08	3
Anzag am 07.05.2012	Harnstoff	11H01-N08	1
Caelo	Harnstoff	12101301	1
Caelo	Harnstoff	12111801	7
phönix,19.12.2012	Harnstoff	12111801	1
Caelo	Harnstoff	12111802	10
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111804	1
Caelo	Harnstoff	12111803	1
Beiersdorf	Harnstoff	12111804	2
Caelo	Harnstoff	12111804	8
Gehe	Harnstoff	12111804	1
Phönix Gotha	Harnstoff	12111806	2
Caesar&loretz,Phoenix	Harnstoff	12111806	3
Caelo	Harnstoff	12111806	8
Klenk	Harnstoff	12111807	1
Caelo	Harnstoff	12111807	9
Noweda	Harnstoff	12111807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Harnstoff	12111808	2
Caelo	Harnstoff	12111808	12
Sanacorp	Harnstoff	12111808	2
Caelo	Harnstoff	12111809	16
Phönix	Harnstoff	12111809	1
Phönix 22.04.2013	Harnstoff	12111809	1
Caelo	Harnstoff	1211181	1
Caelo	Harnstoff	12111810	15
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111810	2
Gehe	Harnstoff	12111810	1
Sanacorp	Harnstoff	12111810	1
Caelo	Harnstoff	12111820	16
Gehe	Harnstoff	12111820	1
Caelo	Harnstoff	12111822	19
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	12111822	1
Gehe	Harnstoff	12111822	1
Phönix	Harnstoff	12111822	1
GEHE	Harnstoff	12111822	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111822	1
Caesar/Lorenz	Harnstoff	12111822	1
Caelo	Harnstoff	12111823	11
Caesar/Noweda	Harnstoff	12111823	1
Anzag 17.04.13 ek:6,84EUR	Harnstoff	12111823	1
Alliance Healthcare	Harnstoff	12111823	1
Caelo	Harnstoff	12111826	8
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111828	2
Caelo	Harnstoff	12111828	22
Caesar u Loretz	Harnstoff	12111828	1
Caelo	Harnstoff	12111834	2
Caelo	Harnstoff	1211804	1
Caelo	Harnstoff	1211802	1
Caelo	Harnstoff	1211806	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1211806	1
Caelo	Harnstoff	1211808	1
Caelo	Harnstoff	1211820	1
Fagron	Harnstoff	1211822	2
Caelo	Harnstoff	1211809	1
Caelo	Harnstoff	1211823	1
Sanacorp	Harnstoff	1212007	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-01	12
Euro OTC	Harnstoff	121200701	1
EuRho	Harnstoff	1212007-01	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1212007-01	1
Phönix	Harnstoff	1212007-01	1
Euro OTC	Harnstoff		1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-02	3
Caelo	Harnstoff	12345	1
Laborchemie Apolda/Jenn...	Harnstoff	12345	1
Finze	Harnstoff	1264	1
Caelo	Harnstoff	123456	2
Caelo	Harnstoff	12C20-N05	1
Fagron	Harnstoff	12C20-N05	1
Anzag, 10.12.2012	Harnstoff	12F25-N05	1
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	4
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Caelo	Harnstoff	12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12I10-n08	1
Caelo	Harnstoff	12L10-N08	1
Fagron	Harnstoff	12L10-N08	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	13/17-1302-287602	1
Fagron	Harnstoff	13/17-B02-287602	2
Caelo	Harnstoff	13042015B	1
Caelo	Harnstoff	1306412	1
Caelo	Harnstoff	13064230	16
Caelo	Harnstoff	13064201	6
Phönix Gotha	Harnstoff	13064202	1
Noweda/KremerGmbH	Harnstoff	13064201	1
Caelo	Harnstoff	13064202	16
Caelo	Harnstoff	13064203	15
Caesar &Loretz GmbH	Harnstoff	13064203	1
Sanacorp	Harnstoff	13064203	1
Großhandel	Harnstoff	13064203	1
Caelo	Harnstoff	13064206	22
Anzag / Noweda	Harnstoff	13064206	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064206	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064206	1
Caelo	Harnstoff	13064207	18
Phönix	Harnstoff	13064207	1
Gehe	Harnstoff	13064207	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	13064208	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	1306421	1
Caelo	Harnstoff	13064212	29
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064212	4
ADH, 04.11.2013	Harnstoff	13064212	1
Caelo	Harnstoff	13064213	8
Caelo	Harnstoff	13064214	16
Sanacorp	Harnstoff	13064215	1
Phönix	Harnstoff	13064215	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Harnstoff	13064215	1
Gehe	Harnstoff	13064215	1
Caelo	Harnstoff	13064217	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064217	1
Caelo	Harnstoff	13064221	11
Caelo	Harnstoff	13064223	31
Phönix	Harnstoff	13064223	1
Sanacorp	Harnstoff	13064223	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064223	1
Caelo	Harnstoff	13064224	2
Caelo	Harnstoff	13064225	1
Caelo	Harnstoff	13064226	14
Caelo	Harnstoff	13064227	6
Caelo	Harnstoff	13064228	26
Caelo	Harnstoff	13064231	12
Caelo/Phönix	Harnstoff	13064231	1
Phoenix	Harnstoff	13064231	1
Caelo	Harnstoff	13064232	18
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064231	1
Gehe	Harnstoff	13064232	1
Caelo	Harnstoff	13064233	23
Caelo	Harnstoff	13064236	9
Phönix	Harnstoff	13064236	1
Euro OTC	Harnstoff	13064239	1
Caelo	Harnstoff	13064239	2
Caelo	Harnstoff	1317B02-287602	1
Caelo	Harnstoff	13072015B	1
Anzag/Henry Lamotte	Harnstoff	13-18-B03-303581	1
Caelo	Harnstoff	1364212	1
Fagron	Harnstoff	13D03-N01	10
Phönix 19.06.2013	Harnstoff	13D03-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	13D03-N001	1
Dr. August Wolff	Harnstoff	13E17N02	1
Fagron	Harnstoff	13E17-N02	1
Fagron	Harnstoff	13E21-N05	4
Caelo	Harnstoff	13E21-N05	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02	2
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
PHOENIX 02.05.2014	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287604	7
Fagron	Harnstoff	13j17-B02-287604	1
Fagron	Harnstoff	13J17B02-287604	1
Raben-Apotheke Mildena	Harnstoff	13J17-B02-287604	2
Raben-Apotheke Mildena	Harnstoff	13J17-Bo2-287604	1
Fagron	Harnstoff	13L20B03	1
Fagron	Harnstoff	13L20-B03-289708	5
Fagron	Harnstoff	13L20-B03289708	1
Fagron	Harnstoff	13L20B03289708	1
Caelo	Harnstoff	14/18-B03-303581	2
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303581	6
Fagron	Harnstoff	14/18B03303581	1
Caelo	Harnstoff	14011513	1
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21
Eurho	Harnstoff	1404024-01	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1404024-01	1
Sanacorp	Harnstoff	1405028-01	1
Caelo	Harnstoff	1410701	1
Euro OTC	Harnstoff	14107101	2
Caelo	Harnstoff	14107101	9
Noweda	Harnstoff	14107101	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	14107101	1
Caelo	Harnstoff	14107102	30
Gehe	Harnstoff	14107102	1
Fagron	Harnstoff	14107102	1
Sanacorp	Harnstoff	14107102	1
Phönix	Harnstoff	14107102	1
Caelo	Harnstoff	14107103	11
Caelo	Harnstoff	14107108	11
Bombastus	Harnstoff	14107108	1
Euro OTC	Harnstoff	14107108	1
Phönix	Harnstoff	14107109	1
Ph.Eur.7.0	Harnstoff	14107109	1
Caelo	Harnstoff	14107112	19
Träger	Harnstoff	14107112	1
Sanacorp	Harnstoff	14107112	1
Caecolo/Noweda	Harnstoff	14107112	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	14107113	1
Caelo	Harnstoff	14107117	9
Fagron	Harnstoff	14107117	1
Caelo	Harnstoff	14107118	5
Caelo	Harnstoff	14107119	21
Caelo	Harnstoff	14107120	8
Caelo	Harnstoff	14107122	17
Caelo	Harnstoff	14107428	1
Caelo	Harnstoff	1417101	1
Fagron	Harnstoff	1418-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	1418b03303581	1
Fagron	Harnstoff	1418B03303581	1
Caelo	Harnstoff	14197118	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05	10
Fagron	Harnstoff	14E07B05	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-293469	9
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
AHD	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E-07-B05-293469	1
anzag	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fargon/Alliance HC	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05293469	1
Kirsch Pharma GmbH/Noweda	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297165	2
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297167	6
Alliance health	Harnstoff	14E07-B05-297167	1
Fagron	Harnstoff	14E8900-0001	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B07-293469	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03	4
Caelo	Harnstoff	14I18-B03	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303576	4
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	5
Caelo	Harnstoff	14I18-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-0303581	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03	1
Euro OTC	Harnstoff	1503042-01	21
Euro OTC	Harnstoff	150304201	1
Caelo	Harnstoff	1508/104	1
Caelo	Harnstoff	150867103	1
Caelo	Harnstoff	15087102	7
Caelo	Harnstoff	15087103	22
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087103	1
Phönix	Harnstoff	15087103	1
Caelo	Harnstoff	15087104	17
Beyvers/AHD	Harnstoff	15087104	1
Caelo	Harnstoff	15087105	12
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087105	1
Caelo	Harnstoff	15087107	15
Gehe	Harnstoff	15087107	2
Phönix	Harnstoff	15087110	3
Caelo	Harnstoff	15087110	26
Caleo/Noweda	Harnstoff	15087110	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	15087110	1
Caelo	Harnstoff	1514110	2
Caelo	Harnstoff	1514112	1
Euro OTC	Harnstoff	1515404	1
Caelo	Harnstoff	1515404	1
Caelo	Harnstoff	15154103	34
Caelo	Harnstoff	15154101	1
Euro OTC	Harnstoff	15154103	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Harnstoff	15154103	1
phönix	Harnstoff	15154103	2
Caesar&Loretz/Caesar&Lo...	Harnstoff	15154104	1
Caelo	Harnstoff	15154104	70
Calo/AHD	Harnstoff	15154104	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15154104	1
Fagron	Harnstoff	15154104	2
Castor/Phönix	Harnstoff	15154104	1
Caelo	Harnstoff	15154107	19
Caelo	Harnstoff	15154109	5
Noweda	Harnstoff	15154110	1
Caelo	Harnstoff	15154111	32
phönix	Harnstoff	15154111	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	15154111	1
WE:Phoenix 11.08.16 E...	Harnstoff	15154111	1
Sanacorp	Harnstoff	15154112	2
phönix	Harnstoff	15154112	2
Noweda	Harnstoff	15154112	1
Phoenix	Harnstoff	15154113	1
Caelo	Harnstoff	15154113	15
Phönix	Harnstoff	15154113	1
Caelo	Harnstoff	15154116	6
Caelo	Harnstoff	1517E-02544	1
Euro OTC	Harnstoff	1601044-01	17
Euro OTC	Harnstoff	160104401	1
Bombastus	Harnstoff	1601044-01	1
Caelo	Harnstoff	160125/2	1
Euro OTC	Harnstoff	1604044-01	20
Caelo	Harnstoff	160620UP	1
Caelo	Harnstoff	16107405	4
Caelo	Harnstoff	16107406	12
Caelo	Harnstoff	16107411	15
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Harnstoff	16107411	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	16107411	1
Caelo	Harnstoff	16107412	33
phönix	Harnstoff	16107412	2
GEHE	Harnstoff	16107412	1
Gehe	Harnstoff	16107412	2
Caelo	Harnstoff	16107413	8
Caelo	Harnstoff	16107416	5
GEHE	Harnstoff	16107416	1
Cealo	Harnstoff	16107416	1
Caelo	Harnstoff	16107417	11
Finteler Apotheke	Harnstoff	16107417	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	16107417	1
Sanacorp	Harnstoff	16107418	1
Caesar & Loretz/Noweda	Harnstoff	16107418	1
Caelo	Harnstoff	16107419	1
Noweda	Harnstoff	16107419	2
phönix	Harnstoff	16107420	1
Caelo	Harnstoff	16107422	4
GEHE	Harnstoff	16107422	1
Noweda	Harnstoff	16107422	1
Gehe	Harnstoff	16107422	1
Caelo	Harnstoff	16107423	2
Fagron	Harnstoff	16107422	1
Phönix	Harnstoff	16107424	1
Caelo	Harnstoff	16107424	10
gehe	Harnstoff	16107425	1
Caelo	Harnstoff	16107425	1
Caelo	Harnstoff	16107426	3
Caelo	Harnstoff	16107428	3
Caelo	Harnstoff	16107429	2
Fagron	Harnstoff	16D22-B02	2
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-3221532	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322426	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322526	2
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322532	2
Caelo	Harnstoff	16D22-B02-322532	1
Fagron	Harnstoff	16D22B02322532	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-326481	3
Gehe/Fragon	Harnstoff	16D22-B02-326481	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	16I13B02330166	1
Caelo	Harnstoff	17011405	1
Euro OTC	Harnstoff	1702023-01	8
Caelo	Harnstoff	17021601	3
Cordes/Noweda	Harnstoff	17021601	1
Caelo	Harnstoff	170509UP/16107407	1
Euro OTC	Harnstoff	1707015-01	5
Caelo	Harnstoff	17101310	1
Caelo	Harnstoff	18023001	1
Caelo	Harnstoff	18023004	2
Caelo	Harnstoff	18024201	3
Euro OTC	Harnstoff	18024201	1
Noweda	Harnstoff	18024201	1
Caelo	Harnstoff	180322H/18024202	1
Caelo	Harnstoff	18071301	1
Fagron	Harnstoff	18-B03-303581	1
Caelo	Harnstoff	20031514	1
Caelo	Harnstoff	20130912-4	1
Fagron	Harnstoff	2014162937	3
Fagron	Harnstoff	2014376618	1
Fagron	Harnstoff	2016142709	2
Löns Apotheke	Harnstoff	20349	1
Caelo	Harnstoff	21051304	1
Caelo	Harnstoff	2109212544	1
Caelo	Harnstoff	21111806	1
Caelo	Harnstoff	22111305	1
Caelo	Harnstoff	25082015A	1
Caelo	Harnstoff	30031304	1
Caelo	Harnstoff	26071304	1
Caelo	Harnstoff	3012A-02544	1
Caelo	Harnstoff	3413Q-02544	1
Fagron	Harnstoff	3613M-02544	1
Caelo	Harnstoff	4013Q2544	1
Löns Apotheke	Harnstoff	40003	1
Caelo	Harnstoff	4111M-02544	1
Caelo	Harnstoff	4116M-02544	1
Caelo	Harnstoff	4914I-02544	1
Caelo	Harnstoff	5100	1
Caelo	Harnstoff	5208	1
Caelo	Harnstoff	568900	1
Caelo	Harnstoff	62/AKD49	1
Sanacorp	Harnstoff	62/AKD50s	1
Caelo	Harnstoff	63/AKD4	1
Caelo	Harnstoff	82374179	2
Caelo	Harnstoff	64/AKD7	1
Caelo	Harnstoff	AKD6	1
Sanacorp	Harnstoff		2
Kehr	Harnstoff	CH4N2O	1
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff		1
ACM	Harnstoff	KNC0236J16	2
ACM	Harnstoff	KNC0557J15	3
Audor Pharma	Harnstoff	PU145	1
test	Harnstoff	test	1
Euro OTC	Harnstoff	UP250171017	1
Phönix Gotha	Harnstoff	V096/2012	1
Sanacorp	Harnstoff	63/AKD1	1
Noweda	Harnstoff	13064223	1
Noweda	Harnstoff	4109M-02544	1
Sanacorp	Harnstoff	12111820	1
Gehe	Harnstoff	12111808	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Harnstoff	13064212	1
Caelo	Harnstoff	1306422	1
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff	13064227	1
VDL;05.02.15;10.15EUR	Harnstoff	14107113	1
Caelo	Harnstoff	15144112	1
Caelo	Harnstoff	1610407	1
Anzag	Harnstoff	12111801	1
GEHE	Harnstoff	12111802	1
Beiersdorf AG	Harnstoff	14/18-B03-303576	1
Fargon	Harnstoff	14e07-b05-297165	1

- 80 116 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 561 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Harnstoff* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	73 266
Typ B	0	588	2	169 228
Typ C	0	1756	25	80 116

Die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,6610 % (> 99,1525 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,5963 % (> 98,4278 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20712	22466	6,69	67,52
21537	22466	6,42	69,08
22315	23033	5,59	66,33
22317	22466	5,59	66,90
22466	22466	0,00	67,77
23033	23033	0,00	67,47

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hartfett (601)**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20496-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hartfett (601); Adeps solidus (601); Softisan® 601

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Hartfett (601)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hartfett (601)	13296104	20997	40	1403144
Caelo	Hartfett (601)	15184905	21974	40	20150611
Caelo	Hartfett (601)	172178	23690	40	20170817*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hartfett (601)*.
- 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	Hartfett (601)	11320006	20496	40
Caelo	Hartfett (601)	14099604	21488	40
Caelo	Hartfett (601)	15184905	21974 [†]	20
Caelo	Hartfett (601)	162364	22648	40
Caelo	Hartfett (601)	162364	22766	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 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.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)*.
- 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	Hartfett (601)	15184901	1
Caelo	Hartfett (601)	13296104	1
Caelo	Hartfett (601)	14099608	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hartfett (601)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	135	45	169 638
Typ C	0	2	1	81 894

Die Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	75,0000 % (> 73,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20997	20997	0,00	21,59
21974	20997	8,03	24,27
23690	23690	0,00	39,16

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Heparin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20638-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Heparin-Natrium; Heparinum natricum; Natrii heparini

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Heparin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	20798	40	1404230
Euro OTC	Heparin-Natrium	12050009-03	21294	40	AR-15-FG-007427-02
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-01	22804	40	9699

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Heparin-Natrium	12L20-B01-317990	22824	40	20130312
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	23979	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	23981	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	24195	40	20180531

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 315 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.
- 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
Euro OTC	Heparin-Natrium	1202002-01	20638	40
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	23591	35
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23976	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23977	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	23978	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	23980	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111805002	24196	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010121805010	24197	40

- 169 503 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 18 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Heparin-Natrium	12G19-B02-313422	1
Fagron	Heparin-Natrium	12I20-B01-323107	1
Fagron	Heparin-Natrium	13G03-N13	3
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08	1
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-293944	2
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-307077	1
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-02	1
Fiebig	Heparin-Natrium	16190116C0	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	1
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	2
Fagron	Heparin-Natrium	11190188SH	2
Euro OTC	Heparin-Natrium	1202002-01	1

- 81 879 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 820 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Heparin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	315	0	169 503
Typ C	0	18	0	81 879

Die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,0952 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20798	20798	0,00	37,42
21294	21294	0,00	48,54
22804	22804	0,00	61,01
22824	20798	15,83	32,06
23979	21294	17,56	40,43
23981	21294	18,20	33,76
24195	22804	11,68	57,70

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Histamindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20963-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histamindihydrochlorid; Histamini dihydrochloridum; Histaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Histamindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Histamindihydroc...	1111004-02	20963	40	1403674
Fagron	Histamindihydroc...	14G16-B02-299175	21668	80	20140729
Euro OTC	Histamindihydroc...	1506030	21863	40	20150706*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Histamindihydrochlorid*.
- 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
zu erfassen	Histamindihydrochlorid	zu erfassen	20158	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	14G16-B02-299175	21668 [†]	20
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030	21863 [†]	20
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23196	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23197	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 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.

- 50 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	3031503	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	130500601	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-02	3
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030-01	3
Sanacop	Histamindihydrochlorid	15C25-B01-306047	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	15E08-B06-313037	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	454545	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	L17100130-0F-222030	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-03	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	111004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-01	7
Alliance Healthcare/Now...	Histamindihydrochlorid	1111004-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	3
Caelo	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	11E25-N07	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	12D02-N16	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12E29-N09	3
Phönix	Histamindihydrochlorid	12e29n09	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	7
Fagron	Histamindihydrochlorid	28051305	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	20021412	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1305006-01	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	25051202	1

- 81 847 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 808 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar

ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histamindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	155	5	169 658
Typ C	0	49	1	81 847

Die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	96,8750 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,0000 % (> 92,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20963	20963	0,00	78,47
21668	21863	5,15	77,63
21863	21863	0,00	78,40

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Histidin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 23135-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Histidin; Histidinum; L-Histidin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Histidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Histidin	1703022	23135	40	20170405*
Fagron	Histidin	15I01-B12-329082	23590	40	20150921

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Histidin*.
- 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
Fagron	Histidin	17F15-B04-343276	23935	40

- 169 778 Spektren aus insgesamt 3662 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Histidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Histidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 506
Typ B	0	40	0	169 778
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23135	23135	0,00	90,78
23590	23135	4,97	92,55

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hyaluronsäure-Natrium-Salz
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21036-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hyaluronsäure-Natrium-Salz; Natrii Hyaluronas; Natriumhyaluronat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hyaluronsäure-Na...	L1302028-01	21036	40	1403532
Euro OTC	Hyaluronsäure-Na...	L1302028-01	21074	60	20130314
Audor	Hyaluronsäure-Na...	AP30101404H	22262	35	20141203
Audor	Hyaluronsäure-Na...	AP30101702H	23602	40	1802037

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 175 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 411 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.
- 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
Dr. Behr	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	07071105	20518	40
Spinnrad	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	051240342	20779	40
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	22262 [†]	20
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	172347	23620	30

- 169 688 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14188702	1
Calo/AHD	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364704	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101305H	2
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	2
Fagron	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1311012-01	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101505H	1
Euro OTC	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	L1512025-01	2
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	1263303	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	30101204H	1
Audor Pharma	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101204H	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364706	2
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204901	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	14364707	1
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	15204903	3
Caelo	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	16246703	1

- 81 876 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	175	0	73 411
Typ B	0	90	40	169 654
Typ C	0	20	1	81 875

Die Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	69,2308 % (> 66,9231 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,2381 % (> 80,9524 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21036	21036	0,00	17,65
21074	21036	2,13	19,62
22262	21036	16,92	29,83
23602	23602	0,00	21,47

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochinon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20091-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochinon; Hydrochinonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Hydrochinon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	12288505	20884	40	20121015
Caelo	Hydrochinon	14026904	21468	40	20140122
Caelo	Hydrochinon	14281501	21791	40	AR-15-FG-008058-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	14280110	21923	40	20141017
Caelo	Hydrochinon	15057004	21975	40	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22324	40	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22351	40	20150306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.
- 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	Hydrochinon	14026904	21468 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	14281501	21791 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	14280110	21923 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	15057004	21975 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	15057001	22324 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	15057001	22351 [†]	20
Caelo	Hydrochinon	16023105	23114	40
Caelo	Hydrochinon	172215	23654	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*

- 169618 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 180 Spektren von 118 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.
- 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	Hydrochinon	11163905	4
Caelo	Hydrochinon	12288502	2
Alliance Healthcare	Hydrochinon	12288503	2
Caelo	Hydrochinon	13105405	8
Phönix	Hydrochinon	13105408	1
Caelo	Hydrochinon	13105408	6
Apomix/Noweda	Hydrochinon	13105408	1
Caelo	Hydrochinon	14026902	6
Caelo	Hydrochinon	14180401	2
Caelo	Hydrochinon	14180406	3
Caelo	Hydrochinon	14180410	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	14280104	1
Caelo	Hydrochinon	14280104	4
Caelo	Hydrochinon	14280105	2
Gehe/Gehe	Hydrochinon	14280110	1
Caelo	Hydrochinon	14281501	8
Caelo	Hydrochinon	14280110	1
Phoenix Goettin	Hydrochinon	14281501	1
Caelo	Hydrochinon	14281507	5
Caelo	Hydrochinon	15057001	11
Caelo	Hydrochinon	15057002	1
Caelo	Hydrochinon	15057004	9
Euro/Sanacorp	Hydrochinon	15057004	1
Caelo	Hydrochinon	15057010	8
Sanacorp	Hydrochinon	16023103	1
phönix	Hydrochinon	16023105	1
Caeolo	Hydrochinon	16023105	1
Caelo	Hydrochinon	16023105	4
GEHE	Hydrochinon	16023105	1
Caelo	Hydrochinon		2
Caelo	Hydrochinon	16023112	3
Caelo	Hydrochinon	16023113	1
Caelo	Hydrochinon	16023116	1
Caelo	Hydrochinon	16051502	1
Caelo	Hydrochinon	18031403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	21102014A	1
Caelo	Hydrochinon	52840166	1
ACM	Hydrochinon	KNC0635J17	1
ACM	Hydrochinon	KNC1047J15	2
Fagron	Hydrochinon		1
Caelo	Hydrochinon	10145101	1
Caelo	Hydrochinon	10145113	2
Caelo	Hydrochinon	10145103	1
Caelo	Hydrochinon	10145106	1
Caelo	Hydrochinon	11163902	1
Caelo	Hydrochinon	11163907	5
Caelo	Hydrochinon	11163912	4
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hydrochinon	11163912	1
Caelo	Hydrochinon	11163912/Int312052	1
Caelo	Hydrochinon	1163902	1
Sanacorp	Hydrochinon	12156703	1
Caelo	Hydrochinon	12156705	5
Gehe	Hydrochinon	12156706	2
Caelo	Hydrochinon	12156706	2
Anzag 22.02.2013	Hydrochinon	12288503	1
Sanacorp	Hydrochinon	12288503	1
Caelo	Hydrochinon	12288503	2
Caelo	Hydrochinon	12288505	11
Anzag	Hydrochinon	12288505	2
A.H. 14.06.13 ek: 3,97EUR	Hydrochinon	12288505	1
Caelo	Hydrochinon	13105402	9
AHD	Hydrochinon	13105405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	13105405	1
Caelo	Hydrochinon	14121202	1
Caelo	Hydrochinon	20200712-3	1
Caelo	Hydrochinon	72265417	1
14026902	Hydrochinon	InterneCharge1214Q	1
Anzag	Hydrochinon	11163912	1
Anzag	Hydrochinon	12156705	1
Caelo	Hydrochinon	1228503	1
Caelo	Hydrochinon	12285201	1
Caelo	Hydrochinon	1263912	1

- 81 717 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 782 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochinon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	178	2	81 717

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,8889 % (> 97,2222 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20884	21791	2,81	25,55
21468	21791	3,44	23,15
21791	21791	0,00	23,86
21923	21791	3,14	23,86
21975	21791	1,54	23,01
22324	21791	1,83	23,60
22351	21791	3,50	22,33

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochlorothiazid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20323-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochlorothiazid; Hydrochlorothiazidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Hydrochlorothiazid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20888	40	20111209
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589	40	AR-15-FG-014461-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hydrochlorothiazid*.
- 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
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	20323	40
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20378	40
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589 [†]	20
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	23116	40
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	23600	40
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	23989	40

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 115 Spektren von 77 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 47 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286110	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286111	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	12B23-N05	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12L14-N11	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008509	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008507	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	13C25-N08	7
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	17
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10B01	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14b10-b01-294558	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-300822	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B-01-300822	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Hydrochlorothiazid	152310	3
Phoenix	Hydrochlorothiazid	15231003	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231003	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231002	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231005	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231008	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	15231008	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03-309670	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-319833	6
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269301	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269307	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07	1
Noweda	Hydrochlorothiazid	16269307	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269309	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	17H28-B01-340561	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	1
GEHE	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17B07327489	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017303	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	5013Q-03660	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	P157/14	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-26111	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	CR0601	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	11G12-N12	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11101-n02	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	11101n02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11Lo1-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	2002311234	1

- 81 782 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 785 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Hydrochlorothiazid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochlorothiazid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	207	13	169 598
Typ C	0	98	17	81 782

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	94,0909 % (> 92,7273 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	85,2174 % (> 82,6087 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20888	21589	13,01	21,09
21589	21589	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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortison**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20006-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortison; Cortisol; Hydrocortisonum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21293	40	20130727
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461	40	20131203
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899	40	20151014*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838	40	1702302
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910	40	20161220*
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928	40	20160907
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI	36	20151014*
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829SI	30	20160204
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928SI	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 386 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 200 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 834 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.
- 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
Caelo	Hydrocortison	91050209	20006	30
Caelo	Hydrocortison	10083801	20110	40
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461 [†]	20
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463	60

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899 [†]	20
Caelo	Hydrocortison	160952	22778	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340	20
Caelo	Hydrocortison	171194	23659	30
Caelo	Hydrocortison	172566	23840	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945	40
Caelo	Hydrocortison	180915	24020	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	entfällt	20
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463SI	60
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI [†]	15
Caelo	Hydrocortison	160952	22778SI	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837SI	30
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838SI	31
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910SI	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340SI	28
Caelo	Hydrocortison	171194	23659SI	30
Caelo	Hydrocortison	172566	23840SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945SI	40
Caelo	Hydrocortison	180915	24020SI	40

- 168 984 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1123 Spektren von 325 *Apo-Ident*-Kunden aus 264 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 256 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	13341504	6
Euro OTC	Hydrocortison	1112030-01	12
Caelo	Hydrocortison	12167007	11
Caelo	Hydrocortison	13069501	9
Caelo	Hydrocortison	12167010	13
Caelo	Hydrocortison	13069510	6
Großhandel	Hydrocortison	13H08-B01-285472	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288283	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300228	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	14301312	8
Caelo	Hydrocortison	15278702	7
Caelo	Hydrocortison	3081604	1
Caelo	Hydrocortison	3110456	1
Euro OTC	Hydrocortison	4091510	1
Euro OTC	Hydrocortison	6051502	1
Euro OTC	Hydrocortison	715Q-01719	1
Bestand	Hydrocortison	911Q-01719	2
Nachprüfung 2312	Hydrocortison	10282201	1
Caelo	Hydrocortison	9271205	2
Caelo	Hydrocortison	10282208	2
Euro OTC	Hydrocortison	1201618-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1204037-01	29
Euro OTC	Hydrocortison	120403701	3
Caelo	Hydrocortison	1206018-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	26
Fagron	Hydrocortison	120601801	1
Gehe	Hydrocortison	1206018-01	2
Anzag	Hydrocortison	1206018-01	1
Fagron	Hydrocortison	12091401	1
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortison	12104308	1
Caelo	Hydrocortison	130617H	1
Caelo	Hydrocortison	13069505	4
GEHE 14.04.2014	Hydrocortison	13069509	1
Caelo	Hydrocortison	13069509	4
Alliance Health 11.01.2...	Hydrocortison	1315505	1
Caelo	Hydrocortison	13155601	13
AHD	Hydrocortison	13155601	2
Caelo	Hydrocortison	13155602	9
Caelo	Hydrocortison	13155603	13
Caelo	Hydrocortison	13155604	10
Caelo	Hydrocortison	13155605	4
Noweda	Hydrocortison	13155605	1
GEHE 03.05.2014	Hydrocortison	13155605	1
Caelo	Hydrocortison	13155611	2
Caelo	Hydrocortison	13155614	4
Pharmacia&Upjohn/ Phönix	Hydrocortison	13155614	1
Phönix Caesar u. Loretz	Hydrocortison	13225507	1
Caelo	Hydrocortison	133341502	1
Caelo	Hydrocortison	13341501	9
Caelo	Hydrocortison	13341502	11
Phönix Gotha	Hydrocortison	13341502	1
Alliance Health25.04.2014	Hydrocortison	13341503	3
Phönix	Hydrocortison	13341504	2
Caelo	Hydrocortison	13341503	1
ahd,11,95EUR 10.04.14	Hydrocortison	13341504-07R07	1
Caelo	Hydrocortison	13341508	4
Phönix	Hydrocortison	13341508	1
Caelo	Hydrocortison	13341509	9
Sanacorp	Hydrocortison	13341509	1
Caelo	Hydrocortison	13341510	11
Fagron	Hydrocortison	13341510	1
Caelo	Hydrocortison	13341511	3
Caelo	Hydrocortison	13342504	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285472	4
Caelo	Hydrocortison	13H08-B01-285471	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285473	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-28571	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	13K22-B011	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288280	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288282	1
fargron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	3
Fagron	Hydrocortison		1
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	2
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	1
Caelo	Hydrocortison	140301305	1
Euro OTC	Hydrocortison	1405001	1
EuRho	Hydrocortison	1405001-01	3
Gehe	Hydrocortison	1405001-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	140500101	1
Euro OTC	Hydrocortison	1405001-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1408023-01	5
Phönix	Hydrocortison	1408023-01	1
Caelo	Hydrocortison	14115103	4
Caelo	Hydrocortison	14115104	2
Caelo	Hydrocortison	14115105	3
Caelo	Hydrocortison	14115107	10
Berkel AHK	Hydrocortison	14115107	1
Caelo	Hydrocortison	14115108	3
Caelo	Hydrocortison	14301304	5
Caelo	Hydrocortison	14301305	7
Berkel AHK	Hydrocortison	14301305	1
phönix	Hydrocortison	14301306	1
Caelo	Hydrocortison	14301306	3
Anzag	Hydrocortison	14301306	1
AHD;19.06.15;18,70EUR	Hydrocortison	14301306	1
Caelo	Hydrocortison	14301307	1
Caelo	Hydrocortison	14301310	15
Gehe,27.0415	Hydrocortison	14301310	1
Caelo	Hydrocortison	14301311	9
Caelo	Hydrocortison	14301313	5
Caelo	Hydrocortison	1430312	1
Caelo	Hydrocortison	1431311	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02	2
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293422	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293423	4
Caelo	Hydrocortison	14b04-B02-293422	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293424	6
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02	2
Bombastus	Hydrocortison	14I05-B02-300227	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300228	1
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-313084	1
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-318727	1
Caelo	Hydrocortison	1501034-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1501034-01	8
Anzag	Hydrocortison	1501034-01	1
Caelo	Hydrocortison	1501105	1
Caelo	Hydrocortison	15021104	9
Caelo	Hydrocortison	15021105	4
Caelo	Hydrocortison	15021106	3
Caelo	Hydrocortison	15021107	10
Phönix Gotha	Hydrocortison	15021107	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15021107	1
Euro OTC	Hydrocortison	1505010601	1
Caelo	Hydrocortison	1505016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1505016-01	26
Euro OTC	Hydrocortison	150501601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	150516-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	1
Euro OTC	Hydrocortison	1509029-01	13
Phoenix	Hydrocortison	1509029-01	1
Upjohn/Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagron	Hydrocortison	1509029-01	1
Caelo	Hydrocortison	1509029-01	2
Sanacorp	Hydrocortison	1509029-01	1
Caelo	Hydrocortison	150902901	1
Allianz Healthcare	Hydrocortison	1509029-01	1
Anzag	Hydrocortison	1509229-01	1
Caelo	Hydrocortison	1518012	1
Euro OTC	Hydrocortison	150929-01	1
Caelo	Hydrocortison	1518013	1
Caelo	Hydrocortison	15181003	12
Caesar&lorenz,Phoenix	Hydrocortison	15181004	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	15181004	1
Caelo	Hydrocortison	15181004	11
Beiersdorf/ Vedono	Hydrocortison	15181004	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Hydrocortison	15181004	1
Caelo	Hydrocortison	15181006	17
Caelo	Hydrocortison	15181007	6
Caelo	Hydrocortison	15181008	1
Caelo	Hydrocortison	15181012	13
sanacorp	Hydrocortison	15181012	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15181012	1
Caelo	Hydrocortison	15181013	10
sanacorp	Hydrocortison	15181013	1
phönix	Hydrocortison	15181013	1
Caelo	Hydrocortison	15181014	4
Caelo	Hydrocortison	15216101	7
Caelo	Hydrocortison	15278703	9
Euro OTC	Hydrocortison	15278703	2
Caelo	Hydrocortison	15278705	9
Caelo	Hydrocortison	15278706	4
Caelo	Hydrocortison	15356902	1
Euro OTC	Hydrocortison	157015	1
Henan Lihua Pharmaceuti...	Hydrocortison	15D14-B02-311696	2
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02-311696	3
Fagron	Hydrocortison	15I04-B03-315021	2
Fagron	Hydrocortison	15I25-B01-318486	1
Fagron	Hydrocortison	15I25-B01-320154	1
Fagron	Hydrocortison	15I25-B01-318486	1
Caelo	Hydrocortison	16004601	1
Sanacorp	Hydrocortison	16004603	1
Caelo	Hydrocortison	16004603	7
Caelo	Hydrocortison	16004604	24
Bionorica	Hydrocortison	16004604	1
Caelo	Hydrocortison	16004605	9
Caelo	Hydrocortison	16004607	14
Sanacorp	Hydrocortison	16004607	1
Caelo	Hydrocortison	16004608	2
Caelo	Hydrocortison	16004611	6
Caelo	Hydrocortison	16004612	8
Noweda	Hydrocortison	16004612	1
Caelo	Hydrocortison	16095201	15
Caelo	Hydrocortison	16095202	2
/ AHD	Hydrocortison	16095202	1
Caelo	Hydrocortison	16095203	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	16095207	3
Caelo	Hydrocortison	16095209	4
Caelo	Hydrocortison	16095210	11
Caelo	Hydrocortison	16095212	3
Caelo	Hydrocortison	16095213	4
Euro OTC	Hydrocortison	161016-01	1
Caelo	Hydrocortison	1611016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1611016-01	2
Finteler Apotheke	Hydrocortison	1611016-01	1
Noweda	Hydrocortison	1611016-01	1
Phönix	Hydrocortison	1611016-01	2
Caelo	Hydrocortison	16255603	1
Caelo	Hydrocortison	16255604	1
Sanacorp	Hydrocortison	16255603	1
Caelo	Hydrocortison	16255606	1
Caelo	Hydrocortison	16255607	2
gehe	Hydrocortison	16255607	1
Noweda	Hydrocortison	16255608	1
Caelo	Hydrocortison	16255608	1
Caelo	Hydrocortison	16272304	7
Caelo	Hydrocortison	16272305	5
Caesar&Loretz GmbH, Anza...	Hydrocortison	16272305	1
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortison	16272305	1
Gehe	Hydrocortison	16272306	1
Caelo	Hydrocortison	16272306	2
Caelo	Hydrocortison	16272308	2
Caelo	Hydrocortison	16272311	2
GEHE	Hydrocortison	16272311	1
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortison	16272311	1
Caelo	Hydrocortison	1672305	1
Caelo	Hydrocortison	1672308	1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06	2
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324944	4
Fagron	Hydrocortison	16j26-b04-330339	1
Caelo	Hydrocortison		2
Caelo	Hydrocortison	17090005	3
Caelo	Hydrocortison	170921HA/17090003	1
Caelo	Hydrocortison	17119402	1
Caelo	Hydrocortison	17119403	6
Caelo	Hydrocortison	17119404	1
Caelo	Hydrocortison	17119405	4
Caelo	Hydrocortison	17119406	1
Caelo	Hydrocortison	17119407	4
Caelo	Hydrocortison	17119405	1
Caelo/Noweda	Hydrocortison	17119407	1
Caelo	Hydrocortison	17119410	1
Caelo	Hydrocortison	17256602	5
Caelo	Hydrocortison	17256603	1
Caelo	Hydrocortison	17256604	2
Gehe	Hydrocortison	17256604	1
Caelo	Hydrocortison	17256607	1
Euro OTC	Hydrocortison	17351202	1
Caelo	Hydrocortison	17351202	1
Fagron	Hydrocortison	17351205	1
Caelo	Hydrocortison	17351205	2
Caelo	Hydrocortison	17351209	1
Fagron	Hydrocortison	17c13-B06-333045	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334857	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334858	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fragon/Sanacorp	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
Fagon	Hydrocortison	17G25-B02-340864	1
Fagon	Hydrocortison	19051403	1
Fagon	Hydrocortison	2180	1
Caelo	Hydrocortison	260416v4	1
Euro OTC	Hydrocortison	29011504	1
Sanacorp	Hydrocortison	42/AKD6	1
Caelo	Hydrocortison	31032014D	1
Caelo	Hydrocortison	42/AKD7	1
Sanacorp	Hydrocortison		1
Fagon	Hydrocortison	K05B20130407M	1
Fagon	Hydrocortison	K05B20131101	1
Caelo	Hydrocortison	810911	1
Caelo	Hydrocortison	113I-01719	1
Fagon	Hydrocortison	5061304	1
Fagon	Hydrocortison	5061305	1
Caelo	Hydrocortison	7101301	1
Caelo	Hydrocortison	9360908	1
Caelo	Hydrocortison	10340502	2
Fagon	Hydrocortison	11/19-N03	2
Caelo	Hydrocortison	11021302	1
Fagon	Hydrocortison	11021403	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-02	7
EuRho	Hydrocortison	1107005-02	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-03	10
Anzag ek:10.01EUR 18.07.12	Hydrocortison	1107005-03	1
Caelo	Hydrocortison	1109845	1
Caelo	Hydrocortison	11098413	1
Sanacorp	Hydrocortison	1112030-01	1
AHC 02.09.13 EK9,85	Hydrocortison	1112030-01	1
Caelo	Hydrocortison	11260302	1
Caelo	Hydrocortison	11260303	1
Gehe	Hydrocortison	11260303	1
Caelo	Hydrocortison	11260304	2
Anzag	Hydrocortison	11260305	1
Caelo	Hydrocortison	11260305	1
Gehe	Hydrocortison	11260305	1
Caelo	Hydrocortison	11260307	2
Caelo	Hydrocortison	11260308	4
Kehr	Hydrocortison	11260309	1
Caelo	Hydrocortison	11260309	3
Sanacorp	Hydrocortison	11260309	2
Phoenix am 11.06.2012	Hydrocortison	11260310	1
Caelo	Hydrocortison	11273703	1
Caelo	Hydrocortison	11273704	2
Fagon	Hydrocortison	11k18n01	1
Fagon	Hydrocortison	11K18-N01	2
Fagon	Hydrocortison	11D07-N02	1
Fagon	Hydrocortison	11L09-N06	1
Großhandel	Hydrocortison	11L09-N06	1
Caelo	Hydrocortison	11L09-N06	1
Phönix	Hydrocortison	11119-N03	1
Fagon	Hydrocortison	11L09-N09	1
Anzag 14.12.12 ek:10,01	Hydrocortison	1202032-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1202032-01	3
Gehe	Hydrocortison	1202032-01	1
A.H. 10.06.13 ek: 10,01EUR	Hydrocortison	1204037-01	1
Caelo	Hydrocortison	120403701	1
Phönix	Hydrocortison	1204037-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag/EuRho	Hydrocortison	1204037-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1204307-01	1
Caelo	Hydrocortison	12104301	2
Caelo	Hydrocortison	12104303	8
Noweda	Hydrocortison	12104303	1
Caelo	Hydrocortison	12104304	11
Großhandel	Hydrocortison	12104304	1
Gehe	Hydrocortison	12104304	3
Caelo	Hydrocortison	12104305	3
Caelo	Hydrocortison	12104306	11
Caelo	Hydrocortison	12104307	17
Anzag 09.01.2013	Hydrocortison	12104307	1
Caelo	Hydrocortison	12104308	7
Phönix Gotha	Hydrocortison	12104309	1
Caelo	Hydrocortison	12104309	2
AHD, 02,12,13	Hydrocortison	12104309	1
Caelo	Hydrocortison	12119303	11
Gehe	Hydrocortison	12119303	1
Fagron	Hydrocortison	12119303	1
Caelo	Hydrocortison	12119304	3
Kehr	Hydrocortison	12167001	1
Caelo	Hydrocortison	12167001	8
Noweda	Hydrocortison	12167001	1
Phönix	Hydrocortison	12167001	3
Klenk	Hydrocortison	12167007	1
Phönix	Hydrocortison	12167010	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	12167010	1
Caelo	Hydrocortison	1216707	1
Kehr	Hydrocortison	1219304	1
Fagron	Hydrocortison	12G19-N01	5
Noweda	Hydrocortison	12G19-N01	1
Fagron	Hydrocortison	12I25-N01	3
Caelo	Hydrocortison	12k08-n01	1
Caelo	Hydrocortison	1306906	1
Caelo	Hydrocortison	13063501	1
Caelo	Hydrocortison	13069502	9
Caelo	Hydrocortison	13069506	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069506	1
Caelo	Hydrocortison	13069507	5
AHD	Hydrocortison	13069507	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069507	1
sana corp	Hydrocortison	13069507	1
Sanacorp	Hydrocortison	13069509	1
Gehe	Hydrocortison	13069510	1
Phoenix	Hydrocortison	13341504	1
Fagron	Hydrocortison	13341504	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285471	1
Fagron	Hydrocortison	13H08B01285473	1
Caelo	Hydrocortison	14B04-B02-293423	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Hydrocortison	15021105	1
Fagron	Hydrocortison	15125-B01-318727	1
Caelo	Hydrocortison	2013U-01719	1
Caelo	Hydrocortison	17081301	1
Caelo	Hydrocortison	21101303	1
Caelo	Hydrocortison	2402211719	1
Caelo	Hydrocortison	24131-01719	1
phönix	Hydrocortison		2
Caelo	Hydrocortison	39/AKD17	1
Euro OTC	Hydrocortison	4112A-01719	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	PH132	1
Euro OTC	Hydrocortison	pzn4914731	1
Caelo	Hydrocortison	3912Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	9271202	1
Anzag	Hydrocortison	1107005-02	1
Fagron	Hydrocortison	12/25-N01	1
Fagron	Hydrocortison	1204037-01	1
Caelo	Hydrocortison	12167010-3437311151	1
Anzag	Hydrocortison	12104307	1

- 80 774 Spektren von 504 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 575 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	386	0	73 200
Typ B	0	829	5	168 984
Typ C	0	1044	79	80 774

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,4456 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,4005 % (> 99,0408 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,9653 % (> 92,6981 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21293	22910	4,74	52,21
21461	21899	2,00	50,74
21899	21899	0,00	52,52
22829	22838	6,50	54,93
22838	22838	0,00	56,81
22910	22910	0,00	52,48
22928	22910	2,01	52,95

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrocortisonacetat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20010-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetat; Hydrocortisonum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295	40	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1508029	21889	40	20150902*
Fagron	Hydrocortisonace...	15A30-B09-307090	22241	40	20150226

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1604052	22564	40	20160525*
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295SI	30	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1508029	21889SI	29	20150902*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 219 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 367 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 506 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.
- 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
Caelo	Hydrocortisonacetat	82833159	20010	30
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	20602	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	21462	60
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	21889 [†]	20
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241 [†]	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23115	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	21295SI [†]	15
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	21889SI [†]	15
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241SI	24
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052	22564SI	30
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23115SI	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328SI	21
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559SI	30
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130SI	21

- 169312 Spektren aus insgesamt 3652 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1498 Spektren von 368 *Apo-Ident*-Kunden aus 274 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 266 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	2061401	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110516	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	508029-01	2
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Hedinger/Gehe	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	11I01-N05	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-02	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	12021502	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1205034-01	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	1205034-01	5
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	12090003-01	3
Großhandel	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	1209003-01	6
Anzag	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Pharmacia&Upjohn Comp. ...	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120900301	2
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	2
EuRho/Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Phoenix Goettin	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182405	17
Phönix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330102	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330108	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	12330108	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330112	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330116	13
Fagron	Hydrocortisonacetat	12K15-N04	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	13/31-B07-290061	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13/31-B07-290062	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1315503	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155303	9
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Hydrocortisonacetat	13155303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155306	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155307	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155308	9
Gehe	Hydrocortisonacetat	13155308	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291701	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291704	4
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13291704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291705	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291706	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291707	15
AHD	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Herbasinica	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Cealo / Noweda	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	8
Gehe	Hydrocortisonacetat	13291708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291709	4
AHDE 9.09.2014	Hydrocortisonacetat	13291711	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291711	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291714	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391706	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13F25-B05-300290	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	4
gehe	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31B07290061	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290061	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290062	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404014-02	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-01	14
Euro/Gehe	Hydrocortisonacetat	1404017-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-02	5
Apomix/Noweda	Hydrocortisonacetat	1404017-02	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140401702	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-03	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043901	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043902	12
Phoenix 14.01.2015 EK: ...	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	14043902	1
	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043903	14
GEHE 03.07.2014	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043904	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043905	10
Gehe	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043906	10
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043906	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	14043906	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043907	13
Gehe	Hydrocortisonacetat	14043907	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043908	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-01	14
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	3
Euro/ Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900501	1
Phönix/Lihua	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-02	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144802	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144803	11
Phönix	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144804	6
Fagron	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144805	20
AHD;05,02,15; 12.48EUR	Hydrocortisonacetat	14144805	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144806	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144807	7
Caelo	Hydrocortisonacetat		3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430102	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301401	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430140	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	14301401	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301402	8
caesar	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301403	6
Noweda 17.07.2015	Hydrocortisonacetat	14301403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301404	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301405	20
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Hydrocortisonacetat	14301405	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301406	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301407	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301408	10
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04-294158	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	14I16-B01-300292	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	1501035	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1501035-01	12
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150103501	3
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1502000801	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008-01	42
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1505008-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1505008-01	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150500801	3
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Hydrocortisonacetat	1505008-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067003	11
Caelo/Anzag	Hydrocortisonacetat	15067003	1
caesar&lorenz,PHönix,1...	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caesar u Loretz	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067004	15
Noweda	Hydrocortisonacetat	15067004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	15067004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067005	16
Noweda	Hydrocortisonacetat	15067005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067006	10
Fagron	Hydrocortisonacetat	15067006	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	15067006	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067010	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067011	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067013	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067017	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-01	23
Europh-Gehe	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150802901	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15216204	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356901	13
phönix	Hydrocortisonacetat	15356901	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356902	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356903	13
Caesar&Loretz GmbH/AHD	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356904	8
Großhandel	Hydrocortisonacetat	157000	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1568/05131813	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307133	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307300	1
Fagro/Gehe	Hydrocortisonacetat	15A07-B03306545	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15A30-B09	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307133	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24B01-316480	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15h24-b01-314236	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-316480	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12-317771	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1600406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004402	10
Caeol/Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004403	9
Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004405	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004406	16
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16004406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004407	13
AHD 07.03.2017 EK: 5,33	Hydrocortisonacetat	16004407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004408	8
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052-01	28
GEHE	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052-01	3
SanacorpWE:13.02.2017 ...	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Finteler Apotheke	Hydrocortisonacetat	1604052-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	160405201	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	160405201	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160629HA	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095404	17
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Hydrocortisonacetat	16095404	1
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	16095404	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095405	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095406	14
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095406	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095407	5
Noweda	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Noweda/Apomix	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095408	3
Cealo/Gehe	Hydrocortisonacetat	16095410	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238704	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	13
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238706	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238707	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238708	12
phönix	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238709	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238710	3
Gehe	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238712	18
phönix	Hydrocortisonacetat	16238712	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713	3
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238713	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238714	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	166004407	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-325093	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-327325	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05-330083	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021-01	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	3
GEHE	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Hedinger/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	170804HA/1604052-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170830HA/1706021-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086203	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	170856206	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086204	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086206	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17086211	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086207	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086221	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	17086212	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	171106HA/17086204	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219702	4
GEHE	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219704	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219705	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219706	5
Caesar & Loretz/AHD	Hydrocortisonacetat	17219706	1
gehe	Hydrocortisonacetat	17219707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219707	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219708	7
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1734/05154415	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	180219HA/17219707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142803	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	28071508	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	7C10-B01-333961	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat		1
Caelo	Hydrocortisonacetat	CH13291705	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	HC0024	1
Lihua/phönix	Hydrocortisonacetat	K06A20140801M	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	HC0024	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	L68934	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	M39171	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC130201	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	P156/14	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC120701	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	7051303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	213E-01719	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	8563642	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301913	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301904	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	911I-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10083911	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	11/01-N05	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1010025-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1107004-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-02	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-03	5
ANZAG 16.04.2012	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	110700403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098604	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	11098607	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098612	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098611	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098615	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1112031	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-01	14
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Phönix, 27.04.2013	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	1112031-02	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Großhandel	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Anzag 01.02.2013	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Phoenix 02.05.2013	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1113E-01718	1
Anzag 17.03.2012	Hydrocortisonacetat	11263905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263905	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	11263906	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263906	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263907	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263911	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	11263912	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263913	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	11263914	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263914	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263915	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263916	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	3
Noweda	Hydrocortisonacetat	11F24-N12	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008402	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008403	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008404	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008405	5
Gehe	Hydrocortisonacetat	12008405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008411	1
Noweda/ Pharmacia & Upj. ...	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Großhandel	Hydrocortisonacetat	1205034-01	5
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
AHD, 23.10.2013	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120503401	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1213M-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182402	12
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182403	6
Herbasinica	Hydrocortisonacetat	12182403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182404	22
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12182404	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	12182404	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	12182405	3
Caesar&lorenz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caesar & Lorenz GmbH	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182408	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12183403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12248501	1
Nachprüfung	Hydrocortisonacetat		1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12330103	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330103	11
Caesar&lorenz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330103	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12330103	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330104	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330105	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330106	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330107	11
Fagron	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Pönix 26.06.2013	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12330108	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330110	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330113	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330114	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1233015	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1233016	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	1
FARGON	Hydrocortisonacetat	12k15-n04	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12K15-No4	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155302	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	1315304	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13155302	2
gehe	Hydrocortisonacetat	13155302	2
Caeolo/Noweda	Hydrocortisonacetat	13155303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155304	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	131553080	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13155311	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13A03-N04	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	13B25-N04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-N02	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-No2	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1403903	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1406211718	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900502	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061207	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17011402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18011304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20220911-3	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	25101201	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2612M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091307	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	2712M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110491	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	3613A-01718	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	AKD8	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	HCA003/0611	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	HCAZ11004K	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	12008411	3
AHD	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111-3507411061	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12330114	1

- 80 399 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 565 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	219	0	73 367
Typ B	0	506	0	169 312
Typ C	0	1349	149	80 399

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,2603 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,8142 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	90,0534 % (> 89,8531 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21295	21889	3,78	52,56
21889	21889	0,00	50,65
22241	21889	4,35	54,89
22564	22564	0,00	51,66

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydrocortisonbutyrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21531-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonbutyrat; Hydrocortison-17-butytrat; Hydrocortisoni butyras micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Hydrocortisonbutyrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21531	40	AR-15-FG-000944-01
Fagron	Hydrocortisonbut...	14D23-B01-296716	21723	30	20140509
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21797	40	20130920
Fagron	Hydrocortisonbut...	16F20-B05-323903	23182	40	20160805
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21797SI	30	20130920

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 406 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 433 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*.
- 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
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	21531 [†]	20
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	21723 [†]	30
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	21797 [†]	20
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	23721	40
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	23722	40
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	23743	40
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	23765	40
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	21723SI	48
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	21797SI [†]	15
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16F20-B05-323903	23182SI	20
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	23721SI	25
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	23722SI	22
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	23743SI	37
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	23765SI	36

[†]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.

- 169 385 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15G08-B16-314883	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Hydrocortisonbutyrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonbutyrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	73 406
Typ B	0	433	0	169 385
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,6143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21531	21531	0,00	23,34
21723	21531	9,41	31,08
21797	21531	4,47	29,34
23182	21531	11,19	31,98

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20791-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulosum G 300; Hydroxyethylcellulosum H 300; Hydroxyethylcellulosum HX; Natrosol[®] 250 G Pharm; Tylose[®] H 300

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	12249204	20791	40	20120830

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hydroxyethylcell. ...	1110024-04	20792	40	20120110
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	03936475	20862	20	20121001
Fagron	Hydroxyethylcell. ...	13H22-N11	20908	40	20130826
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	13378506	21365	40	1507205
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	14352504	21792	40	AR-15-FG-009318-01
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	161006	22459	40	20160426*
Fagron	Hydroxyethylcell. ...	16E09-B05-327042	23102	40	20160530
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	16252008	23708	40	20160907
Caelo	Hydroxyethylcell. ...	16278705	23710	40	20161014

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 73 206 Spektren aus insgesamt 1597 Chargen von 369 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 490 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s).
- 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
zu erfassen	Hydroxyethylcellulose (300 m...	zu erfassen	20146	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	09312308	20184	50
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1101022-02	20238	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352504	21792 [†]	20
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161006	22459 [†]	20
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030	22698	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012909	22809	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039	22870	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252003	23584	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278705	23759	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	173196	23850	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012	23904	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003	24060	40

- 169328 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 874 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 952 Spektren von 306 *Apo-Ident*-Kunden aus 243 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 233 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	914E-03301	1
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019402	2
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11048105	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	20
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12175708	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156907	11
Nachprüfung 2797	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	31
Gehe/EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Ashland / Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1304008-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	24
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13041502	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13072015A	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
Ashland / Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13090020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	26
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Großhandel	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	2
VDL20.05.14	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902001	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1309020-01	1
Phoenix 10.07.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Sanacorp/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Defektur	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	6
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	130902002	1
Alliance Healthcare/Hed...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	10
EuRho/GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13099020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1315306	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	10
Gehe 24.06.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182702	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1337807	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1337808	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	133785	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378502	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378506	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	11
gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	2
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Caesar/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378508	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378510	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378515	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378516	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378518	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378524	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378525	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13H22-N11	1
Th. Geyer	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03	1
Ashland Ind/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140017-01	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14/04-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1404-B05-300231	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	36
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1406017-01	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601701	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	36
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140601702	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140617-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095905	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095911	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14256002	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352504	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352508	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352510	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352515	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1496017-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02-293555	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04B02293555	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02-293558	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	1
Phoenix Goettin	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-29784K137	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-297846	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-300224	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14i04-b05-309049	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14Io4-B05	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1500418-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-01	13
Castor/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	22
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1504018-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-03	16
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-1	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504019-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	150418-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086403	5
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086403	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086405	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086407	7
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086407	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086408	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086503	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086504	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086505	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086507	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086506	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199501	7
Jenne	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199501	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-312859	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	154018-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-315495	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15E07-B05-316511	2
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15e07b05316511	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28-B10	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28-B10-319028	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	18
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012909	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	27
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	12
apo-ident.	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
gepepharm/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603002	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610036-01	1
Euro/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	4
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	2
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100603	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100604	2
Spirig (Galderma)	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100604	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100605	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	14
Ebert & Jacobi 02.08.2016	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100607	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100610	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100611	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100612	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100613	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100615	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	7
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100622	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100625	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100626	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252003	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252006	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16252008	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278702	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278705	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278714	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278715	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-321320	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16603001	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-327042	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331244	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	2
Alliance Healthcare	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17042014A	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	17184503	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04-341204	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	180201HC/1610039-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18022401	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19051406	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1909020-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2178	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	220914PML02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	AKD11	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	4815A-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1371	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1373	2
Ashland Industries/Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	L1891	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1110024-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266305	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186202	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	314Q3301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	2402212528	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081202	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	8051305	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	80616-3	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019408	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1101022-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1007018-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110505401	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108026-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	2
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-01	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	13
Phönix, 21.06.2012	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	2
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	19
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002403	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Holdermann	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002404	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04-336431909	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111024-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11110024-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1113E-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186221	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266316	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266317	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304614	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304601	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304619	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304620	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11E09-N08	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N12	1
Euro/Zentrum Apo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1212N-03301	2
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	4
Erika apotheke	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156902	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156902	2
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156907	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156915	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	122492014	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249204	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249205	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249216	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274710	2
Caesar & Loretz GmbH D-...	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274702	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12345	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	12
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369713	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369717	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369718	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369718	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12A09-N06	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12C02-N06	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	2
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13040008-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Euroo/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Ashland	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	1
AHD, 28.11.13	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Eurp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	2
	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1304008-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	3
Alliance Health 27.12.2...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400802	2
Phonix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902001	1
Ashland/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	8
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153506	9
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	5
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13D26-N11	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13D26-N11	2
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13d26-n16	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13H22-N11	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	140317	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406212528	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20031305	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	211112PML01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	26071212	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	26071301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	290114PML01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	4512I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	5012I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	AKD10	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	J0696	2
phönix,30.11.12	Hydroxyethylcellulose (300 m...	J0696	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...		2
s.Prüfprotokoll	Hydroxyethylcellulose (300 m...		2
Phönix	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1304008-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14095911	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-309049	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	1
Caesar & Loretz/Noweda	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	16012909	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100620	2
Caesar & Loretz/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100625	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05-B05	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213M-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182714	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295133	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21011502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	31031402	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266305	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110024-02	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249204	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12274720	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1613M-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19011302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	25071301	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2512I-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130902003	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	313Q-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1105054-01	1

- 80 945 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 599 Chargen von 708 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	73 206
Typ B	0	440	50	169 328
Typ C	0	942	10	80 945

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	89,7959 % (> 89,1837 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,9496 % (> 98,6345 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20791	21792	13,31	78,82
20792	21792	8,87	75,88
20862	22459	8,89	83,10
20908	21365	11,36	73,70
21365	21365	0,00	72,32
21792	21792	0,00	80,67
22459	22459	0,00	82,65
23102	21792	7,31	79,85
23708	21792	1,60	80,85
23710	21792	9,09	76,87

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20686-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s); Klucel GF®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxypropylcel...	12093107	20686	40	1402049
Caelo	Hydroxypropylcel...	14189804	21767	40	AR-15-FG-014922-01
Caelo	Hydroxypropylcel...	15345001	22258	40	20151104
Caelo	Hydroxypropylcel...	181146	24249	40	20180618*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s).
- 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	Hydroxypropylcellulose (300 ...	14189804	21767 [†]	20
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345001	22258 [†]	20
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345009	23123	40
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	17355801	23974	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 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.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)*.
- 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	Hydroxypropylcellulose (300 ...	13031309	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	14189801	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15129707	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	15345001	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	13031306	1

- 81 892 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	117	3	169 698
Typ C	0	4	1	81 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20686	20686	0,00	17,56
21767	21767	0,00	18,77
22258	21767	7,10	23,12
24249	24249	0,00	14,57

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ibuprofen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20205-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ibuprofen; Ibuprofenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ibuprofen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ibuprofen	11352219	20774	40	20120124
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	21248	40	1501533
Caelo	Ibuprofen	172271	23641	40	20170831*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ibuprofen*.
- 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	Ibuprofen	09111410	20205	40
Caelo	Ibuprofen	13105108	21321	40
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	23587	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-01	1
Fagron	Ibuprofen	1012039-02	1
Caelo	Ibuprofen	1410025-01	3
Caelo	Ibuprofen		1
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-01	6
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	7
GEHE	Ibuprofen	15103011	1
Caelo	Ibuprofen	15103014	1
Caelo	Ibuprofen	17227102	1

- 81 875 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 825 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ibuprofen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	84	36	169 698
Typ C	0	20	2	81 875

Die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	70,0000 % (> 67,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	90,9091 % (> 77,2727 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20774	21248	9,15	57,12
21248	21248	0,00	51,63
23641	23641	0,00	50,53

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Indometacin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20720-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Indometacin; Indometacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Indometacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Indometacin	1012009-02	20720	40	1402050
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	21327	40	20120521
Euro OTC	Indometacin	1512031	22291	40	20160122*
Euro OTC	Indometacin	1612017	22981	40	20170209*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Indometacin*.
- 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
Euro OTC	Indometacin	1512031	22291 [†]	20
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	23715	40
Euro OTC	Indometacin	1801040	23969	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 11 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	2
Euro OTC	Indometacin	1512031-01	2
Fagron	Indometacin	14I08-B06-343286	1
Gehe	Indometacin	1512031-01	1
Euro OTC	Indometacin	1612017-02	2
Euro OTC	Indometacin	1801040-01	3

- 81 886 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 828 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Indometacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	10	1	81 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20720	20720	0,00	60,64
21327	22291	3,69	64,14
22291	22291	0,00	63,00
22981	22981	0,00	58,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Inositol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20420-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Inositol; Inositolum; myo-Inositol; myo-Inositolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Inositol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Inositol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Inositol	1206032-01	21280	40	20120814
Fagron	Inositol	13D15-B40-328250	23406	40	AR-17-FG-016393-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Inositol*.
- 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
Euro OTC	Inositol	1011028-01	20420	40
Euro OTC	Inositol	L1507021-01	22797	40
Fagron	Inositol	13D15-B40-328250	23405	40
Fagron	Inositol	18A03-B04-344527	23999	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 11 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Inositol	1206032-01	2
Euro OTC	Inositol	130400901	1
Euro OTC	Inositol	1304009-01	3
Euro OTC	Inositol	1407006-01	3
Euro OTC	Inositol	1609025-01	1
Fagron	Inositol	L13090200	1

- 81 886 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 827 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Inositol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Inositol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	11	0	81 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Inositol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21280	23406	3,62	34,66
23406	23406	0,00	33,85

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Iodoform
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20094-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Iodoform; Iodoformium; Jodoform; Jodoformium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* 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 *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Iodoform	12L11-B41	21278	40	20140113
Caelo	Iodoform	12283206	21297	40	20130709
Caelo	Iodoform	16012302	23192	40	AR-17-FG-012459-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Iodoform*.
- 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	Iodoform	09357608	20094	40
Caelo	Iodoform	16012302	23407	40
Caelo	Iodoform	170860	23652	40
Caelo	Iodoform	180919	24012	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 97 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 78 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	12283202	5
Caelo	Iodoform	12070601	5
fragon	Iodoform	12283303	1
Caelo	Iodoform	12283206	3
Fagron	Iodoform	12E30-N01	2
Fagron	Iodoform	12L11-B41	1
Caelo	Iodoform	14077601	2
Caelo	Iodoform	14077602	1
Caelo	Iodoform	14077603	3
Caelo	Iodoform	14077606	2
Caelo	Iodoform	14077702	7
Caelo	Iodoform	14230001	6
Caelo	Iodoform	14230006	4
Caelo	Iodoform	14230002	4
Caelo	Iodoform	14230007	3
Caelo	Iodoform	14230008	3
Caelo	Iodoform	14230302	2
Caelo	Iodoform	14230305	6
Caelo	Iodoform	14230306	6
Caelo	Iodoform	14230308	6
Fagron	Iodoform	14D09-B14-293029	1
Caelo	Iodoform	15276101	5
Caelo	Iodoform	15276102	5
Caelo	Iodoform	15276103	4
Caelo	Iodoform	15276105	3
Caelo	Iodoform	15276107	1
Caelo	Iodoform	15276111	4
Caelo	Iodoform	15276108	2
Caelo	Iodoform	15276113	1
Caelo	Iodoform	16012201	4
Caelo	Iodoform	1576103	1
Caelo	Iodoform	16012204	3
Caelo	Iodoform	16012205	1
Caelo	Iodoform	16012207	2
Caelo	Iodoform	16012302	1
Caelo	Iodoform	16012305	2
GEHE	Iodoform	17086003	1
Caelo	Iodoform	17086005	3
Caelo	Iodoform	16012306	3
Caelo	Iodoform	12070102	2
Caelo	Iodoform	3041407	1
Caelo	Iodoform	10120202	1
Noweda	Iodoform	10320402	1
Anzag ek: 7,28EUR	Iodoform	12070102	1
Caelo	Iodoform	12070303	2
Noweda	Iodoform	12070407	1
Caelo	Iodoform	12070402	1
Caelo	Iodoform	12070407	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Iodoform	12070501	3
Caelo	Iodoform	12070501	1
Kehr	Iodoform	12070502	1
Phoenix	Iodoform	12070601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	12070502	1
Caelo	Iodoform	12070602	3
Caelo	Iodoform	12070605	1
Caelo	Iodoform	12070606	3
Caelo	Iodoform	12070608	5
Caelo	Iodoform	12150902	6
Caelo	Iodoform	12150903	2
Phönix	Iodoform	12150903	1
Caelo	Iodoform	12150905	3
Caelo	Iodoform	12150907	4
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	12150907	1
Phoenix	Iodoform	12150908	1
Caelo	Iodoform	12150908	5
Caelo	Iodoform	12150910	5
Caelo	Iodoform	12283201	3
Caelo	Iodoform	12283304	2
Caelo	Iodoform	12283303	2
Caelo	Iodoform	12283307	1
Fagron	Iodoform	12L11-B41-290055	1
Caelo	Iodoform	14077607	1
Euro OTC	Iodoform	14229504	2
Caelo	Iodoform	14229506	1
Caelo	Iodoform	14229507	3
Caelo	Iodoform	14229508	2
Fagron	Iodoform	14229508	1
Caelo	Iodoform	14230003	1
Caelo	Iodoform	15276001	3
Caelo	Iodoform	15276002	2
Caelo	Iodoform	15276104	4
Caelo	Iodoform	15276109	1
Caelo	Iodoform	1527611	1
Caelo	Iodoform	16012202	1
Caelo	Iodoform	16012206	5
Caelo	Iodoform	16012210	3
Caelo	Iodoform	2013E-01726	1
Kehr	Iodoform	2070602	1
Caelo	Iodoform	21051305	1
Caelo	Iodoform	28011503	1
Caelo	Iodoform	12283201/311152	1

- 81 675 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 752 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Iodoform* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	151	9	169 658
Typ C	0	181	41	81 675

Die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	94,3750 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	81,5315 % (> 80,1802 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21278	23192	10,81	89,51
21297	23192	11,87	91,58
23192	23192	0,00	85,29

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ipratropiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20911-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ipratropiumbromid; Ipratropii bromidum; Ipratropium bromatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ipratropiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ipratropiumbromid	12C15-N01	20911	40	1403675
Fagron	Ipratropiumbromid	12K01-N08	21272	40	20121025

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ipratropiumbromid*.
- 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
Fagron	Ipratropiumbromid	15C04-B02-321674	22747	40
Fagron	Ipratropiumbromid	16K07-B05-335330	23597	40
Fagron	Ipratropiumbromid	18B19-B05-346997	23992	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ipratropiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	14B05-B16-294566	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ipratropiumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede 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
20911	20911	0,00	29,13
21272	20911	8,89	34,85

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isosorbiddinitrat 40%
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20213-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isosorbiddinitrat 40%; Isorbidi dinitras 40%; Isosobidum dinatricum 40%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Isosorbiddinitrat 40%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Isosorbiddinitra...	12F08-N04	20891	40	20120801
Fagron	Isosorbiddinitra...	13D15-N02	21347	39	20130410
Fagron	Isosorbiddinitra...	15I10-B01-328577	23200	40	1709092
Fagron	Isosorbiddinitra...	17C29-B01-339447	24057	40	20170517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 159 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 427 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.
- 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
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10L09-N10	20213	40
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	22762	40
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	23598	30

- 169 708 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 282 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 112 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat* 40%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03	8
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	13
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	12
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%		2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331287	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	1
Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	10
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12f08-n04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	9
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-29481	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282	4
VDI 28.10.14 10,32 euro	Isosorbiddinitrat 40%		1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	11
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	8564340	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	101652	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10C19-N01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-No5	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12k14-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13/26-N18	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N040234/1300	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13I26-N18	10
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	149168	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03294282	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	4
ebe a	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
AHD 09.03.2015	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282Eber	1
Allianz Healthcare 17.0...	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14-D09-B03-300234	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D-09-B03-300234	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14d09-b03-313566	1
Wepa	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B3-308419	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	3
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328132	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-328132	3
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-331287	3
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	151-b01-328132	2
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01315217	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-315217	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-318522	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01320081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-325475	3
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01320081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-320081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-325475	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10b01-328132	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-328132	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-328132	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01328577	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-331287	5
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510b1320782	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-310081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	3
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320081	3
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10B01320081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320782	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-325474	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	160629I	1
Ebert-Jacobi	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320081	1
Frago/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	1
Frago/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-335071	6
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-339448	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339448	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-b01-339448	1
GEHE	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-347885	4
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	3115M-03516	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	2114M3516	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	3211U-03516	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	4314U-03516	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	701319-0003	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	7013190003	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	testxx	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	X12010	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	9101205	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	9E05-N05	2
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	10029-N10	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	10D29-N10	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	10G15-N01	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-No5	1
FARGON	Isosorbiddinitrat 40%	11f20-n05	1
Anzag 11.04.12	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	1
Phönix 22.11.2012	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11I17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11I17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1216M-03516	1
Fiebig 23.05.13 ek: 10,...	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	7
Phönix, 25.09.2013	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14N02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-0003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1309210009	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	6
Phönix	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13d15-n02	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-No2	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2405210009	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2413Q03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3413U03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	26061207	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	391311-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	P11008	2
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%		1

- 81 615 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 721 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isosorbiddinitrat 40%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	159	0	73 427
Typ B	0	110	0	169 708
Typ C	0	275	7	81 615

Die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2264 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,5177 % (> 96,4539 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20891	23200	4,60	40,54
21347	23200	3,49	42,28
23200	23200	0,00	42,28
24057	23200	11,67	41,70

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Isoxsuprinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22640-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isoxsuprinhydrochlorid; Isoxsuprini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Isoxsuprinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Isoxsuprinhydroc...	161770	22640	40	20160818*
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc...	1503008-01	22659	40	20150430
Caelo	Isoxsuprinhydroc...	181078	24252	40	20180719*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- 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	Isoxsuprinhydrochlorid	16177001	22735	40

- 169 778 Spektren aus insgesamt 3662 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Isoxsuprinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoxsuprinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	40	0	169 778
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22640	22640	0,00	44,98
22659	22640	7,15	44,36
24252	24252	0,00	45,51

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumcitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20021-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumcitrat; Kalii citras; Kalii citricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Kaliumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	20655	40	20111201
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452	40	20130926
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	21775	40	20150414

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936	40	20151013*
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476	40	20160602*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017	22921	40	20161207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 501 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	20021	61
Caelo	Kaliumcitrat	11102206	20502	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1204016-01	20575	40
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452 [†]	20
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	21775 [†]	20
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936 [†]	20
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476 [†]	20
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040	22521	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041	22676	40
Caelo	Kaliumcitrat	170929	23290	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024	23428	40
Caelo	Kaliumcitrat	180385	24046	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1803003	24084	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1807034	24160	40

- 169 317 Spektren aus insgesamt 3649 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 321 Spektren von 125 *Apo-Ident*-Kunden aus 120 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 115 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	14138105	7
Caelo	Kaliumcitrat	15435701	4
Caelo	Kaliumcitrat	1603040-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	1215309	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299207	5
Caelo	Kaliumcitrat		16
Gutenberg-Apotheke	Kaliumcitrat	13135907	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135907	4
Caelo	Kaliumcitrat	13080602	9
Caelo	Kaliumcitrat	1234	5
Caelo	Kaliumcitrat	11320202	2
Caelo	Kaliumcitrat	5021509	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135302	7
Caelo	Kaliumcitrat	12299203	4
Testsubstanz	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	12334	1
Labor	Kaliumcitrat	1234	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	123456	6
Caelo	Kaliumcitrat	12345678	2
Caelo	Kaliumcitrat	1234Test	1
Caelo	Kaliumcitrat	123654879	1
Caelo	Kaliumcitrat	123Test	3
Caelo	Kaliumcitrat	123test	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	123Testmessung	1
Caelo	Kaliumcitrat	12456	1
Caelo	Kaliumcitrat	12648	1
Caelo	Kaliumcitrat	13080603	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1311036-01	10
Caelo	Kaliumcitrat	1311036-01	2
EuRho/Phönix	Kaliumcitrat	1311036-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135902	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135908	2
Phoenix	Kaliumcitrat	1326PLV-1739	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317602	5
Caelo	Kaliumcitrat	13317603	4
Caelo	Kaliumcitrat	13317613	3
Caelo	Kaliumcitrat	13317604	2
Phoenix Goettin	Kaliumcitrat	13317613	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317617	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	4
Caelo	Kaliumcitrat	13317619	3
Euro OTC	Kaliumcitrat	1406025-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1410014-01	5
Phoenix 08.07.2014	Kaliumcitrat	13317624	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138107	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138112	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138118	3
Caelo	Kaliumcitrat	14138119	1
Caelo	Kaliumcitrat	1413812	1
Berkel AHK	Kaliumcitrat	1438105	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1504024-01	3
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044-01	5
Caelo	Kaliumcitrat	15123102	2
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	2
Phönix	Kaliumcitrat	15123103	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148701	4
Caelo	Kaliumcitrat	15148702	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148706	5
Caelo	Kaliumcitrat	15148707	3
Phoenix	Kaliumcitrat	15148708	1
Caelo	Kaliumcitrat	154357025	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435702	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435709	2
Caelo	Kaliumcitrat	15435710	2
Caelo	Kaliumcitrat	1543702	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040-01	12
Euro OTC	Kaliumcitrat	160601-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041-01	4
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017-01	4
Caelo	Kaliumcitrat	16113002	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113003	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113007	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113012	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113008	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	17061402	1
Caelo	Kaliumcitrat	189645	1
Caelo	Kaliumcitrat	2114M1737	1
Caelo	Kaliumcitrat	3012Q-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	1
Euro OTC	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	gfte	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Kaliumcitrat	KNC0196J15	4
Caelo	Kaliumcitrat	70913Kaci	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259107	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259120	1
Caelo	Kaliumcitrat	10067413	1
lohmann	Kaliumcitrat	1051470	1
Caelo	Kaliumcitrat	11102201	1
Klenk	Kaliumcitrat	11102219	1
Caelo	Kaliumcitrat	1112008-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320201	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320203	2
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	5
Caelo	Kaliumcitrat	11320213	2
Fagron	Kaliumcitrat	1204016-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1204016-01	4
Sanacorp/ euRho	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1209005-01	3
Euro OTC	Kaliumcitrat	1211006-01	3
Phönix	Kaliumcitrat	1211006-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	1213503	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135301	2
phönix,10.12.12	Kaliumcitrat	12135302	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135303	2
Erika apotheke	Kaliumcitrat	12135306	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135309	3
Phönix	Kaliumcitrat	12135310	4
Sanacorb	Kaliumcitrat	12135311	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135311	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299201	7
Großhandel	Kaliumcitrat	12299201	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299202	2
Hiperscan	Kaliumcitrat		1
Fagron	Kaliumcitrat	1234	1
Fagron	Kaliumcitrat	1234567	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1304022-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1306032-01	4
Phönix 21.05.2013	Kaliumcitrat	13080602	1
Caelo	Kaliumcitrat	13080604	1
Gehe	Kaliumcitrat	1311036-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135903	3
Caelo	Kaliumcitrat	13135904	3
Caelo	Kaliumcitrat	1313598	1
Caelo	Kaliumcitrat	23121-01737	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	22101303	1
Caelo	Kaliumcitrat	28021402	1
Caelo	Kaliumcitrat	3112M01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	33131-01737	1
fragon	Kaliumcitrat		1
Caelo	Kaliumcitrat	3456	1
ghfgh	Kaliumcitrat	3654645	1
Caelo	Kaliumcitrat	411025-1-P	1
Caelo	Kaliumcitrat	5555	1
Fagron	Kaliumcitrat		1
Euro OTC	Kaliumcitrat	Ch1209005-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730128	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730367	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	Ch1304022-01	2
HiperScan	Kaliumcitrat		1

- 81 576 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 724 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	501	0	169 317
Typ C	0	321	0	81 576

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,8024 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 98,1308 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20655	21936	4,23	49,81
21452	22476	5,57	49,39
21775	21936	3,66	49,66
21936	21936	0,00	50,07
22476	22476	0,00	49,80
22921	22921	0,00	49,83

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumhydrogentartrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20509-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogentartrat; Kalii bitartaricum; Kalii hydrogentartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Kaliumhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumhydrogenta...	11345805	20772	40	20120103
Caelo	Kaliumhydrogenta...	15354609	23193	40	20151030
Caelo	Kaliumhydrogenta...	170656	23285	40	20170511*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.
- 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	Kaliumhydrogentartrat	11127421	20509	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20588	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20611	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127402	20643	30
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20644	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20645	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065604	23414	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065603	23709	40

- 169 508 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133120	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	14115208	1
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	14115208	3
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081008	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081010	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	1534609	1
phönix	Kaliumhydrogentartrat	15354604	1
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	160514b	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	23062015A	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127417	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345807	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030006	3
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030002	1
Gehe	Kaliumhydrogentartrat	11345808	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133104	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133114	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17061303	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	90573259	1

- 81 869 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 814 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	310	0	169 508
Typ C	0	27	1	81 869

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,4286 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20772	23285	3,63	65,17
23193	23285	3,93	65,24
23285	23285	0,00	65,34

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20782-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus; Tartarus natronatus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumnatriumtar...	12030207	20782	40	20120213
Caelo	Kaliumnatriumtar...	13216605	20998	40	1404530
Caelo	Kaliumnatriumtar...	14376001	21801	40	20150204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- 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	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	14376001	21801 [†]	20
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	15375607	23207	40
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	172577	23824	40
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy...	15375601	entfällt	12

- 169 706 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	112	0	169 706
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,6429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20782	20998	4,44	49,48
20998	20998	0,00	49,67
21801	20998	6,67	50,76

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumsorbat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20020-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumsorbat; Kalii sorbas; Kalii sorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Kaliumsorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444	40	20130813
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892	40	20150902*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013	22786	40	20160819*
Caelo	Kaliumsorbat	163266	23059	40	20170105*
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	23585	40	20170711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 395 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	90877159	20020	75
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	20453	40
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444 [†]	20
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892 [†]	20
Euro OTC	Kaliumsorbat	1703034	23176	40
Caelo	Kaliumsorbat	171700	23638	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710015	23772	40
Caelo	Kaliumsorbat	173451	23830	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1805029	24126	40
Caelo	Kaliumsorbat	181650	24224	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169 423 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 535 Spektren von 277 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 113 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	12211107	18
Caelo	Kaliumsorbat	14380601	18
Caelo	Kaliumsorbat	14380607	7
Caelo	Kaliumsorbat	14380610	17
Caelo	Kaliumsorbat	14380633	8
Caelo	Kaliumsorbat	15248204	19
Caelo	Kaliumsorbat	15248205	10
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	4
Caelo	Kaliumsorbat	12059909	7
Caelo	Kaliumsorbat	13065204	15
Caelo	Kaliumsorbat	13224610	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065217	13
Caelo	Kaliumsorbat	13224612	19
Caelo	Kaliumsorbat	10012210	1
Fiebig	Kaliumsorbat	10012210	1
Caelo	Kaliumsorbat	10199505	1
Caelo	Kaliumsorbat	1112331024	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211101	13
Caelo	Kaliumsorbat	11261304	4
Caelo	Kaliumsorbat	13065205	17
AHD	Kaliumsorbat	13065216	1
Caelo	Kaliumsorbat	2041402	1
Caelo	Kaliumsorbat	9305601	2
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-02	3
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	1114331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	3
spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	1
Fagron	Kaliumsorbat	1114331022	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	1117331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	11192305	3
Caesar/ Noweda	Kaliumsorbat	12211107	2
Caelo	Kaliumsorbat	12211108	2
Fagron	Kaliumsorbat	13065211	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065216	14
Caesar & Loretz GmbH Hi. . .	Kaliumsorbat	13065217	2
Caelo	Kaliumsorbat	13065222	2
Noweda	Kaliumsorbat	13065222	1
Caelo	Kaliumsorbat	13111409	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1312024-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbit	1312024-01	2
Sonnenberg-Apotheke	Kaliumsorbit	13224604	1
Caelo	Kaliumsorbit	13224604	16
Ichthyol/Noweda	Kaliumsorbit	13224604	1
Caelo	Kaliumsorbit	13224608	2
Caelo	Kaliumsorbit	13224611	10
Apomix/Noweda	Kaliumsorbit	13224611	1
Sanacorp	Kaliumsorbit	13224611	1
Anzag 12.01.15	Kaliumsorbit	13224611	1
Euro OTC	Kaliumsorbit	13224612	1
sana	Kaliumsorbit	13224612	1
Euro OTC	Kaliumsorbit	1410020-01	1
Caelo	Kaliumsorbit	14192605	2
Caelo	Kaliumsorbit	13277804	1
Caelo	Kaliumsorbit	1438060	1
WE: über Eyach 5g/2,87E...	Kaliumsorbit	14380601	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380602	2
Caelo	Kaliumsorbit	14380606	8
Caelo	Kaliumsorbit		1
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Kaliumsorbit	14380607	1
Phoenix	Kaliumsorbit	14380610	1
Sanacorp	Kaliumsorbit	14380610	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380612	2
Caelo	Kaliumsorbit	14380613	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380618	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380620	6
Caelo	Kaliumsorbit	14380621	10
Caesar & Loretz/Noweda	Kaliumsorbit	14380621	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380622	10
Fagron	Kaliumsorbit	14380622	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380627	8
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbit	14380622	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbit	14380627	1
Phoenix	Kaliumsorbit	14380627	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380632	11
phönix	Kaliumsorbit	14380632	1
Caelo	Kaliumsorbit	14380635	5
Caelo	Kaliumsorbit	1438610	1
Euro OTC	Kaliumsorbit	1508025-01	8
Caelo	Kaliumsorbit	15248203	3
Caelo	Kaliumsorbit	15382103	1
Caelo	Kaliumsorbit	15382105	9
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Kaliumsorbit	15382105	1
Caelo	Kaliumsorbit	15382106	1
Caelo	Kaliumsorbit	15382114	7
Caelo	Kaliumsorbit	15382115	4
Noweda	Kaliumsorbit	15382115	1
Caelo	Kaliumsorbit	16326602	1
Caelo	Kaliumsorbit	16156505	1
Caelo	Kaliumsorbit	16326606	5
Gehe	Kaliumsorbit	16326606	1
Noweda	Kaliumsorbit	16326606	1
Caelo	Kaliumsorbit	16326607	8
Caelo	Kaliumsorbit	16326608	6
cealo	Kaliumsorbit	16326607	1
phönix	Kaliumsorbit	16326608	1
Caelo	Kaliumsorbit	16326609	4
Caelo	Kaliumsorbit	16326615	1
Caelo	Kaliumsorbit	17170002	2
Caelo	Kaliumsorbit	17170005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	17170007	3
GEHE	Kaliumsorbat	17170008	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170012	1
Gehe	Kaliumsorbat	17170013	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170013	5
gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170014	1
p&m cosmetics/gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170017	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345103	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345105	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	214331021	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	216331021	1
spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
spinnrad/gehe	Kaliumsorbat	216331021	1
Phoenix	Kaliumsorbat	216331021	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	216331021	1
Noweda / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Fagron	Kaliumsorbat	3115M-01748	1
Spinnrad/Gehe	Kaliumsorbat	315331021	1
Spinnrad/Sanacorp	Kaliumsorbat	315331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	315331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	1
Fagron	Kaliumsorbat	3912A-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	4314U-01748	1
Spinnrad/Sannacorp	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	616331022	1
spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	815331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	912331023	2
Fagron	Kaliumsorbat	912331023	2
Caelo	Kaliumsorbat	AKD12	1
Phönix Gotha	Kaliumsorbat		1
	Kaliumsorbat	10012203	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	111033102	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	111033102	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	111103802	1
spinnrad gmbh	Kaliumsorbat	1111331023	1
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	11261303	1
Gehe	Kaliumsorbat	11261304	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059902	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059905	4
Caelo	Kaliumsorbat	12059908	1
Phoenix, 11.09.2012	Kaliumsorbat	12059909	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059914	3
Caelo	Kaliumsorbat	1205999	1
Caelo	Kaliumsorbat	1221101	1
Caelo	Kaliumsorbat	1221107	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	12211101	1
Noweda	Kaliumsorbat	12211101	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211102	5
Noweda	Kaliumsorbat	12211107	1
Holderman 24.01.2013	Kaliumsorbat	12211107	2
Kehr	Kaliumsorbat	12211107	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211121	4
Caelo	Kaliumsorbat	12211123	1
Caelo	Kaliumsorbat	12345	1
Gehe 08.05.2013	Kaliumsorbat	13065204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Lorenz	Kaliumsorbat	13065204	1
phonix	Kaliumsorbat	13065205	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065205	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065211	1
canea, gehe	Kaliumsorbat	13065215	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065216	2
Sanacorp	Kaliumsorbat	13065217	1
Phoenix	Kaliumsorbat	1397235	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1901211748	1
Caelo	Kaliumsorbat	20021112-2	1
Caelo	Kaliumsorbat	200613K1	1
RFI Food Ingredients	Kaliumsorbat	2006383927	1
Caelo	Kaliumsorbat	2912M-01748	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	312331021	3
Caelo	Kaliumsorbat	3512M-01748	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Kaliumsorbat	61/11	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	912331023	2
Caelo	Kaliumsorbat	912331023	1
Caelo	Kaliumsorbat	91623299	2
Caelo	Kaliumsorbat	AKD10	1
Caelo	Kaliumsorbat	K-010213-1	1
s.Prüfprotokoll	Kaliumsorbat		1

- 81 362 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 721 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Kaliumsorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumsorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	384	11	169 423
Typ C	0	515	20	81 362

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,2152 % (> 96,4557 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,2617 % (> 95,7009 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21444	21892	15,06	38,69
21892	21892	0,00	38,82
22786	22786	0,00	40,55
23059	23059	0,00	35,69
23585	23059	9,68	36,53

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumtartrat-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20999-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumtartrat-Hemihydrat; Kalii tartaricum; Kalii tartras hemihydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumtartrat-He...	13331104	21440	40	20131002
Caelo	Kaliumtartrat-He...	15167701	21812	40	20150608
Caelo	Kaliumtartrat-He...	160289	22462	40	20160405*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.
- 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	Kaliumtartrat-Hemihydrat	11225007	20623	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331101	20999	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331104	21440 [†]	20
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167701	21812 [†]	20
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	160289	22462 [†]	20
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	182203	24248	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 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.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	12322105	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13111415	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331113	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331109	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167703	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176002	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176004	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176007	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	12322110	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	11225007	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	27061304	1

- 81 885 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumtartrat-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	171	9	169 638
Typ C	0	12	0	81 885

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21440	22462	5,81	40,91
21812	22462	4,97	40,71
22462	22462	0,00	43,01

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ketaminhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20278-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ketaminhydrochlorid; Ketamini hydrochloridum; Ketaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* 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 *Ketaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ketaminhydrochlo...	13H19-N01	21044	40	8931
Fagron	Ketaminhydrochlo...	14I03-B02-303165	21779	40	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlo...	14I03-B02-311706	22533	40	20140926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ketaminhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Ketaminhydrochlorid	11A27-N13	20278	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	21779 [†]	20
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	23201	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	23941	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 20 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	182513P	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-311706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-303165	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	292414P	1
GEHE 27.05.2014	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-309852	1
phönix	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-311706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-314085	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	5
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-328264	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-332957	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-334370	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	12F01-N11	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	1

- 81 877 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 817 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketaminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	100	40	169 678
Typ C	0	12	8	81 877

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	71,4286 % (> 69,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	60,0000 % (> 45,0000 %)

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
21044	21044	0,00	71,19
21779	21044	4,83	71,51
22533	21044	17,02	69,17

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketoconazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20688-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ketoconazol; Ketoconazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ketoconazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ketoconazol	12171007	20688	40	1401554
Fagron	Ketoconazol	12A16-N06	20699	40	20120123
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514	40	20130613
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515	40	20130613

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ketoconazol*.
- 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
Fagron	Ketoconazol	10J18-N07	20275	40
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514 [†]	20
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515 [†]	20
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-322982	23183	40
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	23917	40
Caelo	Ketoconazol	153477	24028	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 69 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ketoconazol	12300407	4
Caelo	Ketoconazol	12300415	1
Caelo	Ketoconazol	13179606	3
Caelo	Ketoconazol	13179610	4
Fagron	Ketoconazol	13179612	1
Caelo	Ketoconazol	13179612	1
Caelo	Ketoconazol	13399404	8
Caelo	Ketoconazol	13399408	5
Caelo	Ketoconazol	13399412	1
ANZAG 23.07.14	Ketoconazol	13h09-n07	1
Fagron	Ketoconazol	13H09-N07	1
Fagron	Ketoconazol	13J23-N04	1
Caelo	Ketoconazol	14350408	1
Caeolo /Gehe	Ketoconazol	14350408	1
Caelo	Ketoconazol	14350416	1
Caelo	Ketoconazol	14350419	1
Caelo	Ketoconazol	14350421	1
Caelo	Ketoconazol	14350422	2
Caelo	Ketoconazol	14350427	1
Uquifa Mexico S.S. de C...	Ketoconazol	14350429	1
Caelo	Ketoconazol	14350429	1
Caelo	Ketoconazol	14350436	1
Caelo	Ketoconazol	14350437	1
Caelo	Ketoconazol	14350442	2
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-293736	2
Fagron	Ketoconazol	14K04-B06-309671	1
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-312063	1
Caelo	Ketoconazol	18007003	1
Caelo	Ketoconazol	53317046	2
Caelo	Ketoconazol	11070001	1
Gehe	Ketoconazol	11070019	1
Caelo	Ketoconazol	11070022	2
Caelo	Ketoconazol	12171007	1
anzag, 14.11.2012	Ketoconazol	12171008	1
Caelo	Ketoconazol	12171008	1
Caelo	Ketoconazol	12300406	1
Phönix	Ketoconazol	12171018	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Caelo	Ketoconazol	13179601	1
Phönix	Ketoconazol	13179602	3
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-297637	1
Fagron	Ketoconazol	5015E-02866	1

- 81 828 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 794 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ketoconazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketoconazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	190	10	169 618
Typ C	0	66	3	81 828

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,0000 % (> 93,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,6522 % (> 91,3043 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20688	20688	0,00	86,24
20699	20688	8,20	88,06
21514	20688	4,42	88,67
21515	20688	4,82	88,13

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kolophonium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20627-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kolophonium; Colophonium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Kolophonium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kolophonium	12301410	21782	40	AR-15-FG-016314-01
Caelo	Kolophonium	15186804	21971	40	AR-16-FG-005931-01
Caelo	Kolophonium	161332	22588	40	20160510*
Caelo	Kolophonium	173014	24052	40	20180102*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 128 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*.
- 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	Kolophonium	10147506	20627	40
Caelo	Kolophonium	12301410	21782 [†]	20
Caelo	Kolophonium	15186804	21971 [†]	20
Caelo	Kolophonium	173014	23794	40
Fagron	Kolophonium	15186807	entfällt	8

- 169 690 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kolophonium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	109	19	169 690
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	85,1563 % (> 82,8125 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21782	21782	0,00	92,50
21971	21971	0,00	35,75
22588	22588	0,00	88,71
24052	24052	0,00	43,11

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lactose-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20029-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lactose-Monohydrat; Lactosum monohydricum; Milchzucker; Saccharum lactis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Lactose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	20685	40	20120606
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21525	40	20140207
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935	40	20151013*
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460	40	20160321*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025	22701	40	20160628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 390 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- 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	Lactose-Monohydrat	83278189	20029	30
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21526	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21527	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21528	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21529	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935 [†]	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460 [†]	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	22584	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019	23141	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	173360	23828	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002	23962	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169428 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 917 Spektren von 214 *Apo-Ident*-Kunden aus 351 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 348 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	3031501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3091405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3121406	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40815HMS01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	60814HSA01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7031402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7111402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8071501	1
Anzag/Fragon	Lactose-Monohydrat	1005SLP	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	9051401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	10195107	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	10751120	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12041401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123Test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123456	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12399107	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123test	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B03-291114	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-01	9
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-02	18
Phönix/Euro	Lactose-Monohydrat	1301028-02	2
Gehe	Lactose-Monohydrat	1301028-02	1
otz pharma	Lactose-Monohydrat	130102802	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-03	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	8
Phoenix 19.03.2014	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104910	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104911	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299101	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299102	14
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299103	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299106	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299107	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299108	5
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE am 17.06.2014	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299112	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283332	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-287414	1
AHD	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291114	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291115	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291116	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13J23-B03-291114	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-01	13
gehe	Lactose-Monohydrat	1401003-01	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1401003-01	1
EuRho/Phönix	Lactose-Monohydrat	1401003-01	2
EuRho	Lactose-Monohydrat	1401003-01	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-02	4
Euroo/Phoenix	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Euro/Phönix	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140220	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1402504	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	14025601	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025603	7
	Lactose-Monohydrat	14025604	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025604	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025608	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025611	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025615	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	14025616	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025616	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025619	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025620	12
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Caesar u. Loretz	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	1404PLV-1928	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140302	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140304	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140305	7
Gehe	Lactose-Monohydrat	14140306	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140306	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140308	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140309	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	14140311	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14140312	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140312	15
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333501	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333502	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333503	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333509	10
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333509	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333511	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	143335114	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333513	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333514	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333518	4
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333518	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333520	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333521	6
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333525	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333528	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433502	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433521	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14335313	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B01-305666	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02-302033	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1501017-01	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15010	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-01	10
EuRho	Lactose-Monohydrat	1501017-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150101701	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15011701	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-01	6
Rondell Apotheke	Lactose-Monohydrat	1509030-01	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-02	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15090-30-02	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236201	15
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236203	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236204	8
Caesar & Loretz/Noweda	Lactose-Monohydrat	15236204	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236206	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236208	11
pharmachem	Lactose-Monohydrat	15236208	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236209	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236213	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236214	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236215	4
Ebert u. Jacobi 18.0...	Lactose-Monohydrat	15236215	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236217	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236221	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	1526201	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Phoenix	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303437	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303439	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	15H14-B03-314451	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027701	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027702	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027703	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027704	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027706	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027707	1
Alte Apotheke	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027708	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-01	11
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	160602501	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-02	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231201	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231202	11
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	16231202	1
phönix	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231203	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231206	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231207	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231208	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	1623120803815470	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231211	8
Gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Finteler Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231211	1
gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231212	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231214	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1623123	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17000754	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17001199	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17001212	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-02	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17078302	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078306	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078307	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078312	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321001	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321004	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336005	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	18082014A	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	200415HJK02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23051501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23101404	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	26071401	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286354	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286710	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	291464	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292982	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292983	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292995	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292996	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293074	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	2932880	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293289	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293290	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293649	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293918/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293970	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294154	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294184/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294897/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295011/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295476	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295714	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295715	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30031503	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	300657	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3020165	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	303658	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	304755	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306147	3
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306651/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306850	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306964	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306652	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306989	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306990	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307444/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307543	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307573/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307702/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307741	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3077410	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307976/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308118/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308438	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309351	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309351/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309508	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309413/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309508/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310082/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310912/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311362/0	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	3215A-02210	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	5123	1
Gatt-Koller	Lactose-Monohydrat	5580/12120813	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L1237A4172	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	UP250171017	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1071302	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40113HJK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6091301	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	70113HML01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8021401	1
Alliance Healthcare	Lactose-Monohydrat	10195101	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11014714	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Europharm/Otto	Lactose-Monohydrat	1106022-01	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1106022-02	2
Noweda	Lactose-Monohydrat	1106022-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	110602202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1106022-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11079002	2
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	110913HJK01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-01	3
vdl	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-02	5
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-02	7
Gehe	Lactose-Monohydrat	11120220-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219208	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219216	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	11C29-N06	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11L22-N03	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12/23-B02-287554	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021502	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021507	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021508	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	12021508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021518	12
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120614	1
Bahnhof-Apotheke Kempten	Lactose-Monohydrat	120808	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120808	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	121119	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139901	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	3
Herbasinica	Lactose-Monohydrat	12139910	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139914	6
Anzag 29.11.12 ek:7,51	Lactose-Monohydrat	12139914	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139915	4
Anzag	Lactose-Monohydrat	12139915	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139920	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336801	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336803	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336804	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336814	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336815	11
Noweda/ Caesar&Loretz	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Anzag 11.06.2013	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
cesar&llorenz/Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336816	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336820	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336821	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C09-N04	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C26-N05	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12G27-N02	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B02-287554	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	130102801	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1301028-01	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	1301028-01	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130115	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C005	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C005-278129	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C007-278131	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C008-278130	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001-280388	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C002-280398	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003-280390	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130729	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13081302	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13088R	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130911	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130925	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13096R	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	1
gehe 12.09.13	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104902	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104908	3
Phönix	Lactose-Monohydrat	13299102	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299102	1
schubert / Phoenix	Lactose-Monohydrat	1334PLV-1775	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283334	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140-1003-01	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140113	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	160913PJK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	20021411	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	24011405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	25011303	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	272680/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	274926	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275194/0	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	282567/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275225/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282648	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282696/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	283992	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	284321/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	285087/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286697/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288015/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288927	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	289238	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2901312210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30101201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	31081301	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	31102013A	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3788916	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	4313Q2210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6859858	1
Spangropharm	Lactose-Monohydrat	91444379	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	s-100513-1	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140206	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140310	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	140612	3
Caelo/Noweda	Lactose-Monohydrat	1523204	1
Sanacorp,05.04.17, 5,96EUR	Lactose-Monohydrat	16231202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219217	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11H04-N04	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	120403	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139908	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139912	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131112	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131127	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131218	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1013Q-02210	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	10726158	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07-296182	2
Edelweiss	Lactose-Monohydrat	253292176-1124	1
Nachprüfung	Lactose-Monohydrat	3712Q-02210	1
Anzag / Noweda	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Peter Kölln	Lactose-Monohydrat	229719241-0640	1
Caelo	Lactose-Monohydrat		1
Bahnhofsapotheke	Lactose-Monohydrat	140401	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140630	1
Fragon	Lactose-Monohydrat	10706040	1
	Lactose-Monohydrat	12021518	1
A.H.D.	Lactose-Monohydrat	12336801	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131023	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3422310182	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3453311172	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104912	2

- 80 980 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 492 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lactose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	390	0	169 428
Typ C	0	915	2	80 980

Die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,7819 % (> 99,4547 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20685	22701	2,13	42,96
21525	21935	3,59	41,20
21935	21935	0,00	42,01
22460	22460	0,00	42,72
22701	22701	0,00	42,59

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Äpfelsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **22357-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Äpfelsäure; 2-Hydroxybernsteinsäure; Acidum-(L)-malicum; Aepfelsäure Inf L; Apfelsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Äpfelsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Äpfelsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22357	40	9346
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	23107	40	20161117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 L-Äpfelsäure.
- 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
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22357 [†]	20
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22612	40
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22730	40
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	23222	40
Fagron	L-Äpfelsäure	17E23-B03-335458	23762	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 L-Äpfelsäure.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Äpfelsäure geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	180	0	169 638
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22357	22357	0,00	90,65
23107	22357	1,85	90,00

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Levocarnitin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20357-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Levocarnitin; L-Carnitin; Levocarnitium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Levocarnitin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Levocarnitin	1210029-01	20809	40	20121130
Fagron	Levocarnitin	12H10-N07	20818	40	20120830
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21790	40	AR-15-FG-016322-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21968	40	AR-16-FG-005969-01
Fagron	Levocarnitin	15L04-B05-319229	23194	40	AR-17-FG-012937-01
Fagron	Levocarnitin	16L06-B03-338285	23919	40	20161227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 265 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.
- 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
Fagron	Levocarnitin	11E18-N06	20285	45
Euro OTC	Levocarnitin	1106012-02	20357	40
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-02	21648	60
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21790 [†]	20
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21968 [†]	20
Fagron	Levocarnitin	16F20-B01-326616	23402	40
Fagron	Levocarnitin	17K23-B01-345633	24009	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.

- 169 553 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Levocarnitin	13G19-N12	3
Denk	Levocarnitin	A04217	1
Fagron	Levocarnitin	9041504	1
Fagron	Levocarnitin	130526	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1608038-01	1
Fagron	Levocarnitin	150104	1
Euro OTC	Levocarnitin	1106012-020	1
Euro OTC	Levocarnitin	7120	1
Euro OTC	Levocarnitin	1303027	1
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-01	1

- 81 885 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levocarnitin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	220	45	169 553
Typ C	0	11	1	81 885

Die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	83,0189 % (> 81,8868 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20809	23194	14,24	29,13
20818	23194	19,92	33,70
21790	21790	0,00	38,37
21968	21968	0,00	79,34
23194	23194	0,00	38,89
23919	23194	8,22	36,69

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Levothyroxin-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21708-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Levothyroxin-Natrium; Levothyroxinum natrii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Levothyroxin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-298322	21708	20	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-306102	21820	40	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-298322	21708SI	32	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat...	14E28-B05-306102	21820SI	38	20140915

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 456 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 211 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.
- 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
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-298322	21708 [†]	10
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-306102	21820 [†]	20
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-324827	entfällt	17
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-298322	21708SI [†]	15
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-306102	21820SI [†]	15
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191SI	24
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176SI	30

- 169 607 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 *Levothyroxin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-345570	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levothyroxin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	124	6	73 456
Typ B	0	192	19	169 607
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	95,3846 % (> 93,0769 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,9953 % (> 89,5735 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21708	21708	0,00	77,02
21820	21708	19,87	86,28

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutathion**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20366-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutathion; L-Glutathionum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutathion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Glutathion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-02	21788	40	AR-15-FG-008218-01
Euro OTC	L-Glutathion	1703008	23143	40	20170327*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 L-*Glutathion*.
- 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
Dr. Behr	L-Glutathion	WE-11020045	20366	40
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-02	21788 [†]	20
Euro OTC	L-Glutathion	1711009	23729	40
Fagron	L-Glutathion	18C01-B08-347604	24059	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Farmalabor	L-Glutathion	P1700811	1
Fagron	L-Glutathion	14H21-B02	1
Dr. Behr GmbH	L-Glutathion	WE14110006	1
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-01	1
Fagron	L-Glutathion	11E02-N08	1
dr.behr	L-Glutathion	PF12E80201	2
dr.behr	L-Glutathion	WE11020045	1
dr.behr	L-Glutathion	WE-12070001	1
Dr. Behr GmbH	L-Glutathion	WE14010014	1

- 81 887 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 825 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Glutathion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	139	1	169 678
Typ C	0	10	0	81 887

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,2857 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21788	21788	0,00	46,71
23143	23143	0,00	46,86

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lidocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20942-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lidocain; Lidocainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Lidocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lidocain	13H05-N05	20942	40	1401378
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640	40	20131118
Caelo	Lidocain	13352411	21673	40	20131115
Euro OTC	Lidocain	1612021	22984	40	20170206*
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	23019	40	20160728

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lidocain*.
- 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
zu erfassen	Lidocain	zu erfassen	20148	40
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640 [†]	20
Caelo	Lidocain	13352411	21673 [†]	20
Euro OTC	Lidocain	1603027	22526	40
Caelo	Lidocain	162895	22768	40
Caelo	Lidocain	171831	23632	40
Euro OTC	Lidocain	1801032	23960	40
Caelo	Lidocain	180444	24031	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.

- 169538 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 398 Spektren von 175 *Apo-Ident*-Kunden aus 149 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 144 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	214U-03584	1
Caelo	Lidocain	5111201	1
Fagron	Lidocain	5122014A	1
Fagron	Lidocain	515M-07006	1
Fagron	Lidocain	6J23-No2	1
Allianz Healthcare	Lidocain	8565960	1
Phönix 29.03.2012	Lidocain	9205906	1
Caelo	Lidocain	9205919	1
Caelo	Lidocain	9205922	1
Fagron	Lidocain	1113M-03584	1
Fagron	Lidocain	11D28-N12	2
Fagron	Lidocain	1116E-07006	1
Fagron	Lidocain	11C09-N07	2
Fagron	Lidocain	11K17-N03	2
Fagron	Lidocain	12/21-N06	2
Phönix, 12.11.2012	Lidocain	12163801	1
Euro OTC	Lidocain	12163801	5
Caelo	Lidocain	12163802	2
Caelo	Lidocain	12163803	3
Caelo	Lidocain	12163804	4
Caelo	Lidocain	12163810	1
Caelo	Lidocain	12163811	4
Caelo	Lidocain	12163813	5
Caesar/Lorenz	Lidocain	12163813	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Lidocain		1
Caelo	Lidocain	122294405	1
Caelo	Lidocain	12294405	5
Caelo	Lidocain	12294408	2
Caelo	Lidocain	12294411	2
Caelo	Lidocain	12294412	9
Noweda	Lidocain	12294412	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	12294412	1
Phönix 13.05.2013	Lidocain	12B27-N04	1
Phönix Gotha	Lidocain	12C08-N11	1
Fagron	Lidocain	12C08-N11	1
Fagron	Lidocain	12c8-n11	1
Fagron	Lidocain	12E30-N10	11
Fargon	Lidocain	12E30-N10	1
Fagron	Lidocain	12h16n05	1
Anzag	Lidocain	12E30-N10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	12H16-N05	8
Fagron	Lidocain	12h16-N05	1
Fagron	Lidocain	12H16-n05	1
Sanacorp	Lidocain	12H16-N05	1
Noweda	Lidocain	12H16-N05	1
Gehe	Lidocain	12H16-N05	1
Fagron	Lidocain	12I12-N06	1
Fagron	Lidocain	12I21-N06	3
Fagron	Lidocain	12I21N06	1
Sanacorp	Lidocain	12I21-N06	1
Anzag 07.03.2013	Lidocain	12K13-N01	1
Fagron	Lidocain	12K13-N01	3
Euro OTC	Lidocain	1310023-02	3
Caelo	Lidocain	133524	1
Caelo	Lidocain	13352403	1
Caelo	Lidocain	13352405	2
Caelo	Lidocain	13352406	1
Caelo	Lidocain	13352408	8
Caelo	Lidocain	13352411	6
Caelo	Lidocain	13352413	3
Caelo	Lidocain	13352414	2
Caelo	Lidocain	13352415	2
Fagron	Lidocain	13B27-N04	9
Phönix	Lidocain	13B27-N04	1
Fagron	Lidocain	13B27N04	1
Fagron	Lidocain	13E28-B40-289433	1
Fagron	Lidocain	13H05-N05	10
Gehe am 22.01.2014	Lidocain	13H05-N05	3
Fargon/Phoenix	Lidocain	13H05-N05	3
Fagron	Lidocain	13H05-N050115/280	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02	7
Fagron	Lidocain	13H05-N050171/245	1
Fagron	Lidocain	13J30-b02-287639	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Fagron	Lidocain	13j30-B02-287639	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287641	6
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292219	3
Fagron	Lidocain	13j30B02292219	1
GEHE 02.12.2014	Lidocain	13J30-B02-292220	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292220	2
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292221	6
Caelo	Lidocain	13J30-B02-292221	1
Caelo	Lidocain	14299301	3
Caelo	Lidocain	14299303	2
Caelo	Lidocain	14299305	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05	3
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295549	3
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295550	4
Gehe Kassel	Lidocain	14E13-B05-295550	1
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295552	4
Caelo	Lidocain	1512002	1
Fargron	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Caelo	Lidocain	1512003	1
Caelo	Lidocain	15212001	2
Caelo	Lidocain	15212002	5
Caelo	Lidocain	15212003	3
Caelo	Lidocain	15332302	2
Caelo	Lidocain	15332303	1
Moehs BCN S.L. / Noweda	Lidocain	15332305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Lidocain	15332305	1
Rondell Apotheke	Lidocain	15332304	1
Caelo	Lidocain	15332305	2
Caelo	Lidocain	15332306	3
Caelo	Lidocain	15332309	2
Caelo	Lidocain	15332310	3
Caelo	Lidocain	15332314	3
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Lidocain	15332314	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01	2
Fagron	Lidocain	15A15-01-304282	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304282	4
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304283	2
Phönix Gotha	Lidocain	15A15-B01-304284	1
Fagron	Lidocain	15A15B01304284	1
Caelo	Lidocain	15A15-B01-304284	2
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304284	6
Fagro/Gehe	Lidocain	15a15b01304284	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08	1
Caelo	Lidocain	15D23-B08	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08309882	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08312058	1
Fagron	Lidocain	15d23-b08-309882	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-309882	1
Fagron	Lidocain	15D23B08311708	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-312058	9
Fagron	Lidocain	15d23-b08-312058	2
Fagron	Lidocain	15h27-b05-318310	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07	2
Fagron	Lidocain	15H27-B07-315483	2
Fagron	Lidocain	15H27-B07-316784	1
Alliance	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	16087703	1
Euro OTC	Lidocain	1603027-01	2
Caelo	Lidocain	16087702	1
Caelo	Lidocain	16087704	6
Caelo	Lidocain	16087707	6
Caelo	Lidocain	16087708	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Lidocain	16087709	1
Caelo	Lidocain	16087710	2
Caelo	Lidocain	16087711	2
Caelo	Lidocain	16087712	4
Caelo	Lidocain	160877708	1
Caelo	Lidocain	16289502	6
Caesar&Loretz GmbH	Lidocain	16289502	1
Caelo	Lidocain	16289504	2
Ebert-Jacobi	Lidocain	16289504	1
Caelo	Lidocain	16289508	3
Fagron	Lidocain	16A28-B06	1
Fagron	Lidocain	16A28-B06-320059	2
Caelo	Lidocain	16A28-B06-320059	1
Fagron	Lidocain	16A-28-B06-321297	1
Alte Apotheke	Lidocain	16A28B06-321297	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06	4
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323669	4
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323670	8
Fagron	Lidocain	16F21-B06-325934	2
Fagron	Lidocain	16F21B06325934	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	1
GEHE	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	2
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	1
Caelo	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Caelo	Lidocain	17183102	1
Caelo	Lidocain	17183105	1
Caelo	Lidocain	17183108	3
Caelo	Lidocain	17348502	1
Caelo	Lidocain	17G03-B08	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347475	1
Caelo	Lidocain	2811M-03584	1
Fagron	Lidocain	312/1	1
Fagron	Lidocain		2
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain		2
Fagron	Lidocain	5742	1
Noweda	Lidocain	5308e-07003	1
Gehe 09.07.2013	Lidocain	8565948	1
Fagron	Lidocain	700412-0004	1
Caelo	Lidocain	8629595	1
Fagron	Lidocain	1014I-07006	1
Caelo	Lidocain	11K17-N03	1
Caelo	Lidocain	12H16-N05	1
Gutenberg-Apotheke	Lidocain	13J30-B02	1
Caelo	Lidocain	16087709	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-343251	1

- 81 499 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 687 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	270	10	169 538
Typ C	0	397	1	81 499

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	96,4286 % (> 95,3571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,7487 % (> 98,9950 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20942	20942	0,00	46,76
21640	22984	6,06	46,80
21673	22984	18,82	46,67
22984	22984	0,00	43,46
23019	22984	3,19	42,27

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lidocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20093-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lidocainhydrochlorid; Lidocaini hydrochloridum; Lidocainum hydrochloricum; Xylocain[®]-hydrochlorid-

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid* 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 *Lidocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lidocainhydrochl...	12135511	20882	40	AR-15-FG-008867-01
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1403025-02	21613	40	20140516
Euro OTC	Lidocainhydrochl...	1411010	21770	40	0000009260

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lidocainhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	21613 [†]	20
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010	21770 [†]	20
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1606024	22702	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid	162222	22771	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid	152995	22772	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1612015	22980	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid	172048	23687	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid	172923	23807	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 928 Spektren von 309 *Apo-Ident*-Kunden aus 198 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 191 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-01	32
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1010024-01	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	218I-01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1108017-01	8
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	120203501	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	51
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	120203502	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	15
Konduskar/Phönix	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12021503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118803	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176103	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118807	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118808	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118811	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118812	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13218-B11	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343001	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid		1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343002	5
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid	13343002	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343003	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343004	7
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid		3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343007	14
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343008	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343011	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343012	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343014	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343015	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343016	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343017	5
Caesar u Loretz	Lidocainhydrochlorid	13343017	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343019	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13F07-N06	9
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13L18-B11	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13L18-B11-286901	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1401010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-01	19
Anzag	Lidocainhydrochlorid	1403025-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	140302501	3
PHOENIX 17.06.2014	Lidocainhydrochlorid	1403025-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	16
sana	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	140302502	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	140415A	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-01	36
Mahendra Chem./ Phönix ...	Lidocainhydrochlorid	1411010-01	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid	1411010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	141101001	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1411010-01	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid	1411010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-01Mg25g	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-02	25
Phönix Gotha	Lidocainhydrochlorid	1411010-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	1411010-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1411010-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	141101002	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	141101002	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-02Mg50g	1
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid	141101010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	141101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	14110101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1411010-2	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	14254001	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03-292214	10
Anzag	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03-292214	1
Alliance health	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03-292214	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03-292218	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14E13-B06-294975	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14e13-b06-294975	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J07-B04-299433	3
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	14J07-B04-299434	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J07-B04-299434	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05-303131	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05-303131	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05-303133	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	15/17-B01-316805	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14J20-B05-303133	2
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid	15/17-B01-316805	1
Mahendra Chem./Noweda	Lidocainhydrochlorid	1505023	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1505023-01	61
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	150502301	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1505023-01	6
Fagron	Lidocainhydrochlorid	1505023-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1505023-02	18
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	150502302	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1505023-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1505023-03	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1505023-03	2
phönix	Lidocainhydrochlorid	1505023-03	1
Euro/Alliance Healthcare	Lidocainhydrochlorid	150523-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1515I-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1517-B01-315828	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1521304	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215201	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid	15215201	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215301	5
Bombastus	Lidocainhydrochlorid	15215301	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215302	3
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Lidocainhydrochlorid	15215303	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215303	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215304	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215308	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid	15215304	1
Rondell Apotheke	Lidocainhydrochlorid	15215308	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	15215309	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215309	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215310	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215311	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid	15215311	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15215312	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299503	8
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	15215312	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	152951602714117	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299506	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299509	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	15299513	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299513	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299514	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	15299516	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid	15I17-B01-315828	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	15I17-B01-316805	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1600024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	160113	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1606021-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1606024-01	35
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	160602401	2
Ensbona/ Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	1606024-01	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid	1606024-01	6
Swati / Noweda	Lidocainhydrochlorid	1606024-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1606024-01	15
Alte Apotheke	Lidocainhydrochlorid	1606024-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1606024-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1606024-02	20
Gehe	Lidocainhydrochlorid	1606024-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	160602402	1
Swati Spentose Private/...	Lidocainhydrochlorid	1606024-02	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid	1606024-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1606024-03	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid	160719LC	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16101407	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	16112015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1612015-01	5
GEHE	Lidocainhydrochlorid	1612015-01	1
Klenk	Lidocainhydrochlorid	1612015-01	2
EuRho	Lidocainhydrochlorid	1612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1612015-02	6
Fagron	Lidocainhydrochlorid	1612015-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1612015-02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	1612015-02	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16222202	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16222203	3
Noweda	Lidocainhydrochlorid	16222207	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16222207	3
phönix	Lidocainhydrochlorid	16222207	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16222208	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	16222214	2
GEHE	Lidocainhydrochlorid	16222214	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	16222214	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	16C09-B03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	168020-0003	1
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid	16C09-B03-322144	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	16C09-B03-322144	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	16J24-B15-329421	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	17204803	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	171106LHC/1606024-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	17204804	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	18041501	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	180220L/1612015-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	17A16-B07-333010	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1912M-01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	23081601	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	24071401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	280501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	29081503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	26041401	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	4612Q-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	5113E-01775	1
ACM	Lidocainhydrochlorid	KNC0625J17	1
Frago/Noweda	Lidocainhydrochlorid	6108-05-0	1
Moehs Catalana, S.L./Ph...	Lidocainhydrochlorid		1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	LDH/116037	1
ACM	Lidocainhydrochlorid	KNC1247J15	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1dh/116023	1
Swati/Noweda	Lidocainhydrochlorid	LDH/116007	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	2051301	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	4111302	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	8F26-N07	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	9E08-N03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1004040-01	1
Alliance Health 08.03.2...	Lidocainhydrochlorid	1010024-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320704	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320707	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320717	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	10320719	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	11/19-N06	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1103034-01	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid	1108017-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1108017-02	9
EuRho/Phoenix	Lidocainhydrochlorid	1108017-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11091203	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	1108017-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	113002905	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302902	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302905	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302906	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid	11H18-N01	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	11L09-N09	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12020302	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202034-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1202035	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035/02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid	120203501	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	1202035-01	3
Finze	Lidocainhydrochlorid	1202035-01	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid	1202035-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	1
PHOENIX am 12.02.2014	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-1	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135503	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135504	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135508	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135509	4
Fiebig 04.7.13 EK 4,54	Lidocainhydrochlorid	12135511	1
Großhandel	Lidocainhydrochlorid	12135511	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135511	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176101	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176102	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176109	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid	12C05-N02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12c05-N02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12C05-N02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12E14-N04	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12H09-N08	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118802	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Lidocainhydrochlorid	13118803	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118806	1
Caerlo	Lidocainhydrochlorid	13118807	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid	13118807	1
Hedinger/Ebert	Lidocainhydrochlorid	13118807	1
Caolo	Lidocainhydrochlorid	13343008	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13F07N06	1
Europ Ots Pharma	Lidocainhydrochlorid	1403025-01	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid	140302501	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14e13-b06-294973	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2213U01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	20131010-4	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	23011403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	25091202	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2805016-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2810029-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2911029-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	5211E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	72702128	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	9B3M1L2Fo118	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	AKD14	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	LID-20-11-001	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13L18-B11-286903	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	14110101	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1606024	1
01.07.14	Lidocainhydrochlorid	13343004	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1814U-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	P155/14	1
A.H.D.	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	26071303	1
Großhandel	Lidocainhydrochlorid	13343002	1

- 80 969 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 639 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	886	42	80 969

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,4741 % (> 95,1509 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20882	20882	0,00	45,78
21613	20882	7,25	44,38
21770	21770	0,00	48,41

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Isoleucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21045-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin; L-Isoleucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-286930	21045	40	1403154
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01	21332	40	20130621
Euro OTC	L-Isoleucin	1604057	22566	40	20160601*
Euro OTC	L-Isoleucin	1704022	23386	40	20170612*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*.
- 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
Fagron	L-Isoleucin	11F30-N06	20417	40
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21535	60
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21581	60
Euro OTC	L-Isoleucin	1611007	22869	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1708027	23702	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1711034	23869	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1803019	24080	40
Euro OTC	L-Isoleucin	1805013	24115	40

- 169 458 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 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.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 17 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Isoleucin	12H30-N03	1
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-286930	1
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01-291112	1
Fagron	L-Isoleucin	14D08-B02-296089	2
Fagron	L-Isoleucin	15A14-B09	1
Fagro WE:19.05.16 EK:64...	L-Isoleucin	15A14-B09-314881	1
Fagron	L-Isoleucin	16H24-B03-331739	1
Euro OTC	L-Isoleucin	1708027-01	1
Fagron	L-Isoleucin	17H14-B04-339008	2
Synop WE:18.12.17 E.K:...	L-Isoleucin	17H14-B04-339009	1
Fagron	L-Isoleucin	11C31-N07	1
Fagron	L-Isoleucin	12080167	1
Fagron	L-Isoleucin	121101	1
Fagron	L-Isoleucin	8166210302	1
Fagron	L-Isoleucin	13A22-N03	1

- 81 880 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Isoleucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	323	37	169 458
Typ C	0	17	0	81 880

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	89,7222 % (> 88,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21045	21045	0,00	40,07
21332	21045	4,88	38,81
22566	22566	0,00	41,21
23386	23386	0,00	35,30

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lithiumorotat-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21055-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Lithiumorotat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	13J04-N01	21055	40	1405616
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	13I09-B04-290311	21688	40	20130927
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	15F25-B01-315219	22502	40	20150716

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lithiumorotat-Monohydrat*.
- 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
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	10F25-N01	20437	40
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13I09-B04-290311	21688 [†]	20
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	16D15-B08-321402	23269	40
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	18A19-B12-347442	24111	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pfannenschmidt	Lithiumorotat-Monohydrat	ORL00212	1
Pharmorgana	Lithiumorotat-Monohydrat	ORL00212	4
Microsin	Lithiumorotat-Monohydrat	ORL00315	1
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13J04-N01	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lithiumorotat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	7	0	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21055	21055	0,00	78,12
21688	21055	3,86	77,49
22502	21055	14,31	78,93

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20970-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin; Leucin; Leucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Leucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Leucin	13J09-N03	20970	40	1402431
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612	40	20130320
Euro OTC	L-Leucin	1601032	22380	40	20160308*
Fagron	L-Leucin	15D09-B06-322249	23199	40	20151030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Leucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 L-*Leucin*.
- 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
Fagron	L-Leucin	09D27-N04	20443	40
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612 [†]	20
Euro OTC	L-Leucin	1708010	23607	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Leucin	1312032-01	2
Euro OTC	L-Leucin	L1208003-01	1
Fargon	L-Leucin	8160410903	1
Euro OTC	L-Leucin	1708010-01	2
Fargon	L-Leucin	13J09-N03	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 828 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Leucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	80	20	169 718
Typ C	0	6	1	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	80,0000 % (> 77,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20970	20970	0,00	66,77
21612	20970	9,35	67,09
22380	22380	0,00	60,29
23199	22380	15,69	53,18

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21661-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin; Phenylalanin; Phenylalaninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Phenylalanin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	L-Phenylalanin	14088304	21661	40	1501656
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	21681	40	20130111
Euro OTC	L-Phenylalanin	1704003	23173	40	20170425*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*.
- 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	L-Phenylalanin	14088304	21661 [†]	20
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	21681 [†]	20
Euro OTC	L-Phenylalanin	1409013-02	23024	40
Fagron	L-Phenylalanin	17B13-B03-343288	23936	40
Euro OTC	L-Phenylalanin	1808022	24198	40
Euro OTC	L-Phenylalanin	1409013-02	entfällt	12

- 169 646 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Phenylalanin	1704003-02	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Phenylalanin geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	172	0	169 646
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,5116 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21661	21661	0,00	49,30
21681	23173	10,34	60,30
23173	23173	0,00	64,28

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Prolin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21034-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin; Prolin; Prolinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	22270	40	1704059
Euro OTC	L-Prolin	1606010	22677	40	20160714*
Fagron	L-Prolin	16J14-B01-327195	23109	40	20161116
Euro OTC	L-Prolin	1705021	23546	40	20170720*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Prolin*.
- 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. Behr	L-Prolin	P-07014859	20368	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21034	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21075	60
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-01	21103	40
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	22270 [†]	20
Euro OTC	L-Prolin	1606010-01	23013	40
Euro OTC	L-Prolin	1606010-01	23100	40
Euro OTC	L-Prolin	1801047	23961	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.

- 169 498 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	1312029-01	1
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-03	2
Euro OTC	L-Prolin	L1210045-01	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Prolin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	242	78	169 498
Typ C	0	4	0	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	75,6250 % (> 74,6875 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22270	22270	0,00	67,21
22677	22677	0,00	75,02
23109	22270	3,43	69,64
23546	23546	0,00	45,14

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Serin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **22289-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Serin; Serin; Serinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Serin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Serin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Serin	1512012	22289	40	20160112*
Euro OTC	L-Serin	1606020-01	22668	40	20160714
Euro OTC	L-Serin	1711033	23914	40	20171208*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Serin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *L-Serin*.
- 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
Euro OTC	L-Serin	1512012	22289 [†]	20
Euro OTC	L-Serin	1606020	22678	40
Euro OTC	L-Serin	1611006	22922	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *L-Serin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Serin	1606020-01	3

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Serin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Serin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	3	0	81 894

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Serin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22289	22289	0,00	64,16
22668	22289	5,70	56,35
23914	23914	0,00	60,47

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20734-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin; Threonin; Threoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Threonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Threonin	12H02-N03	20734	40	1402580
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	21033	40	1403152
Euro OTC	L-Threonin	1601031	22378	40	20160225*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin*.
- 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
Pharmorgana	L-Threonin	1000110839	20410	40
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	22319	60
Euro OTC	L-Threonin	1606019	22679	40
Euro OTC	L-Threonin	1609014	22792	40
Euro OTC	L-Threonin	1703035	23158	40
Euro OTC	L-Threonin	1711010	23738	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

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.

- 8 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Threonin	1210027-02	2
Euro OTC	L-Threonin	1606019-02	1
Pharmorgana	L-Threonin	100110839	1
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	2
Euro OTC	L-Threonin	1111015-01	1
Fargon	L-Threonin	2114720407	1

- 81 889 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 827 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Threonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	260	0	169 558
Typ C	0	8	0	81 889

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20734	20734	0,00	62,43
21033	21033	0,00	61,30
22378	22378	0,00	65,40

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tryptophan**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20336-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Tryptophan; L-Tryptophan Inf; Tryptophan; Tryptophanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *L-Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Tryptophan	14B05-B32-293485	21784	40	AR-15-FG-009473-01
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	21866	40	20150630*
Euro OTC	L-Tryptophan	1712006	23876	40	20180105*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan*.
- 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
Fagron	L-Tryptophan	11G25-N02	20336	40
Fagron	L-Tryptophan	09L28-N03	20369	40
Fagron	L-Tryptophan	10I28-806	20387	40
Fagron	L-Tryptophan	14B05-B32-293485	21784 [†]	20
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	21866 [†]	20
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	21871	60
Fagron	L-Tryptophan	16E11-B03-322919	23195	40
Fagron	L-Tryptophan	17G19-B01-343931	23998	40
Euro OTC	L-Tryptophan	1806006	24144	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.

- 169 478 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmorgana	L-Tryptophan	1000140147	1
Fagron	L-Tryptophan	13J10-N03	2
Euro OTC	L-Tryptophan	1712006-01	1
Fagron	L-Tryptophan	11D15-N04	1
Fagron	L-Tryptophan	11G25-N02	3
Fagron	L-Tryptophan	Ch12K02-N05	1
Caelo	L-Tryptophan	131046	1
Euro OTC	L-Tryptophan	1111044-01	1
euroct/gehe	L-Tryptophan	1212010-01	5
Euro OTC	L-Tryptophan	1212010-01	1
Euro OTC	L-Tryptophan	1302021-01	1
Euro OTC	L-Tryptophan	1307004-01	3
Euro OTC	L-Tryptophan	1404027-01	2
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003-03	1
Fagron	L-Tryptophan	12B14-N15	1

- 81 872 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 819 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Tryptophan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	340	0	169 478
Typ C	0	25	0	81 872

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 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
21784	21784	0,00	62,77
21866	21866	0,00	61,16
23876	23876	0,00	60,80

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lysinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20385-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lysinhydrochlorid; L-Lysin HCl; L-Lysinhydrochlorid Inf; Lysini hydrochloridum; Lysini hydrochloridum Inf

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	21963	40	20150220
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	21983	40	AR-16-FG-005856-01
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009	23698	40	20170922*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lysinhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1103041-01	20385	40
Dr. Behr	Lysinhydrochlorid	P-07014932	20402	40
Fagron	Lysinhydrochlorid	12B14-N08	20735	40
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	21963 [†]	20
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	21983 [†]	20
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1603011	22527	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1611021	22865	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030	24123	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.

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009-01	2
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1209002-1	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1205030-01	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1304015-01	5
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030-01	1
Fagron	Lysinhydrochlorid	2167210405	1
AHD	Lysinhydrochlorid	L1304015-01	1

- 81 884 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lysinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	160	120	169 538
Typ C	0	12	1	81 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	57,1429 % (> 56,0714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21963	21983	3,77	56,15
21983	21983	0,00	59,71
23698	23698	0,00	62,01

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 1500**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20112-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500; Polyäthylenglycolum 1500

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Macrogol 1500* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 1500	12324607	20977	40	1403323
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948	40	20150810*
Euro OTC	Macrogol 1500	1604005	22544	40	20160512*
Caelo	Macrogol 1500	17120001	23241	40	20170519
Caelo	Macrogol 1500	171200	23291	40	20170519*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 290 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.
- 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	Macrogol 1500	10037704	20112	70
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948 [†]	20
Euro OTC	Macrogol 1500	1705004	23423	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1705036	23440	40
Caelo	Macrogol 1500	172221	23625	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1711032	23898	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1806015	24147	40

- 169 528 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 42 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 1500	13140902	2
Euro OTC	Macrogol 1500	1304023-01	7
Euro OTC	Macrogol 1500	1406004-01	2
Phönix	Macrogol 1500	14072402	1
Gehe	Macrogol 1500	14072409	1
Caelo	Macrogol 1500	14072412	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1503026-01	4
Caelo	Macrogol 1500	15120007	1
Caelo	Macrogol 1500	10105901	1
Caelo	Macrogol 1500	15413111	1
Caelo	Macrogol 1500	11071309	1
Caelo	Macrogol 1500	11056504	1
Caelo	Macrogol 1500	10105905	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1206005-01	7
Caelo	Macrogol 1500	12109409	2
Anzag 21.06.2013	Macrogol 1500	12324610	1
Caelo	Macrogol 1500	13140901	1
Caelo	Macrogol 1500	13140906	2
ACM / Herba	Macrogol 1500	KN-0826/10	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1103017-02	4

- 81 855 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 813 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 1500* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	262	28	169 528
Typ C	0	40	2	81 855

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrofol 1500* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,3448 % (> 89,3103 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,2381 % (> 88,0952 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20977	20977	0,00	28,89
21948	21948	0,00	48,18
22544	22544	0,00	43,56
23241	23291	6,21	30,64
23291	23291	0,00	32,06

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Macrogol 4000
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20690-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000; Polyäthylenglycolum 4000

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von Macrogol 6000: Macrogol 4000 kann nicht sicher gegen Macrogol 6000 abgegrenzt werden, dieses ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

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 *Macrogol 4000* sind folgende Proben eingegangen:

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 4000	12074116	20690	40	1401164
Caelo	Macrogol 4000	12318019	20975	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	21065	40	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	21357	40	20131107
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841	40	0000010550
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886	40	AR-16-FG-004020-01
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903	40	20150914*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605012	22567	40	20160606*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605025	22570	40	20160603*
Fagron	Macrogol 4000	16F10-B04-325645	23021	40	20160822
Euro OTC	Macrogol 4000	1702003	23174	40	20170301*
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016	23902	40	20171214*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 73 106 Spektren aus insgesamt 1595 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 710 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 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	Macrogol 4000	10059103	20114	70
Fagron	Macrogol 4000	10L02-N05	20172	30
Fagron	Macrogol 4000	10H03-N03	20173	30
Caelo	Macrogol 4000	11172433	20692	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841 [†]	20
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886 [†]	20
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903 [†]	20
Euro OTC	Macrogol 4000	1609018	22791	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1701007	22983	40
Caelo	Macrogol 4000	170686	23280	40
Caelo	Macrogol 4000	171190	23282	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1705019	23433	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026	23537	40
Caelo	Macrogol 4000	172081	23657	40
Caelo	Macrogol 4000	173039	23825	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1804001	24089	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1803029	24094	40
Caelo	Macrogol 4000	181974	24227	40
Caelo	Macrogol 4000	182154	24229	40

- 169 108 Spektren aus insgesamt 3644 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 513 Spektren von 144 *Apo-Ident*-Kunden aus 235 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 228 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	2022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	3032014B	1
Caelo	Macrogol 4000	39393137	1
Fagron	Macrogol 4000	505201C	1
Fagron	Macrogol 4000	8012015A	1
Fagron	Macrogol 4000	8062015C	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	914I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015B	1
Fagron	Macrogol 4000	8062015B	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1005011-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	1180513	1
Henry Lamotte	Macrogol 4000	1213test	1
Caelo	Macrogol 4000	123Test	1
Caelo	Macrogol 4000	1234	1
Fagron	Macrogol 4000	123Test	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1305020-02	3
Euro OTC	Macrogol 4000	130502002	1
Caelo	Macrogol 4000	13081501	1
Caelo	Macrogol 4000	13136011	4
Caelo	Macrogol 4000	13136016	2
Caelo	Macrogol 4000	13335102	2
Caelo	Macrogol 4000	13335107	1
Caelo	Macrogol 4000	13335120	1
Caelo	Macrogol 4000	13356601	5
GEHE 06.05.2014	Macrogol 4000	13356608	2
Fagron	Macrogol 4000	13356608	1
Caelo	Macrogol 4000	13356609	4
Caelo	Macrogol 4000	13356611	4
Caelo	Macrogol 4000	13356616	2
ANZAG 15.05.2014	Macrogol 4000	13356616	1
Caelo	Macrogol 4000	13356617	8
Caelo	Macrogol 4000	13356621	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N14	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N08	3
Fagron	Macrogol 4000	13I17-N03	1
Caelo	Macrogol 4000	1401708	1
Caelo	Macrogol 4000	14061705	10
Caelo	Macrogol 4000	14061707	6
Caelo	Macrogol 4000	14061708	13
Caelo	Macrogol 4000	14061712	1
Fagron	Macrogol 4000	14061710	1
Caelo	Macrogol 4000	14061713	1
Euro OTC	Macrogol 4000	140701001	1
Caelo	Macrogol 4000	14180503	1
Caelo	Macrogol 4000	14180504	1
Caelo	Macrogol 4000	14180508	2
Caelo	Macrogol 4000	14180511	4
Caelo	Macrogol 4000	14180512	1
Caelo	Macrogol 4000	14180520	3
Caelo	Macrogol 4000	14180513	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	14180520	1
Caelo	Macrogol 4000	14180522	1
Caelo	Macrogol 4000	14180524	1
Caelo	Macrogol 4000	14180525	5
Caelo	Macrogol 4000	1418521	1
Caelo	Macrogol 4000	14196013	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Macrogol 4000	14196017	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04152915	1
Caelo	Macrogol 4000	14352606	4
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04153415	1
Caelo	Macrogol 4000	14352607	3
Caelo	Macrogol 4000	14352608	1
Caelo	Macrogol 4000	14352611	2
Fagron	Macrogol 4000	14352612	2
Caelo	Macrogol 4000	14352612	1
Caelo	Macrogol 4000	14352613	5
Caelo	Macrogol 4000	14352614	1
Caelo	Macrogol 4000	14352618	2
Fagron	Macrogol 4000	14A03B01	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289602	3
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289603	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	3
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06	1
Fagron	Macrogol 4000	14B28-B03	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06-293453	3
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06-293454	1
Fagron	Macrogol 4000	14G15-B07-295632	1
Fagron	Macrogol 4000	14G15-B07-295634	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-b07-300522	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	2
Gehe	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	1
Fagron	Macrogol 4000	14L12-B06-301991	1
Fagron	Macrogol 4000	15/29-B01-318038	2
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004-01	1
phönix	Macrogol 4000	1502031-02	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-02	1
Caelo	Macrogol 4000	1508031-02	1
Fagron	Macrogol 4000	15092014A	1
Caelo	Macrogol 4000	15159502	1
Caelo	Macrogol 4000	15159504	2
Caelo	Macrogol 4000	15159505	2
Caelo	Macrogol 4000	15159506	1
Caelo	Macrogol 4000	15159514	4
Caelo	Macrogol 4000	15159515	4
Euro OTC	Macrogol 4000	15159515	1
Caelo	Macrogol 4000	15159516	2
Caelo	Macrogol 4000	15225001	1
Caelo	Macrogol 4000	15225003	5
Caelo	Macrogol 4000	15225013	1
Caelo	Macrogol 4000	15335001	8
Caelo	Macrogol 4000	15335003	11
Caelo	Macrogol 4000	15335007	4
Caelo	Macrogol 4000	1535004	1
phönix	Macrogol 4000	1535007	1
Caelo	Macrogol 4000	15376503	2
Caelo	Macrogol 4000	15406301	6
WE:Sanacorp 19.10.2016 ...	Macrogol 4000	15406301	2
phönix	Macrogol 4000	15406302	1
Caelo	Macrogol 4000	15406302	2
Caelo	Macrogol 4000	15406303	4
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03	1
Caelo	Macrogol 4000	15406306	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302761	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302762	3
Fagron	Macrogol 4000	15A08B03302762	1
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	3
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-314037	2
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-31407	1
Caelo	Macrogol 4000	16023903	4
Fagron	Macrogol 4000	15I29-B01-318038	1
phönix	Macrogol 4000	16023904	1
Caelo	Macrogol 4000	16023904	2
Phoenix	Macrogol 4000	16023905	1
Rondell Apotheke	Macrogol 4000	16023905	1
Cealo/Gehe	Macrogol 4000	16023907	1
phönix	Macrogol 4000	1605012-01	1
Fagron	Macrogol 4000	160514a	1
Caelo	Macrogol 4000	160912M	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	161017M/15406304	1
Caelo	Macrogol 4000	16152001	11
Caelo	Macrogol 4000	161202M/16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	16152003	4
Caelo	Macrogol 4000	16267305	6
Caelo	Macrogol 4000	16267307	8
Caelo	Macrogol 4000	16267308	3
Caelo	Macrogol 4000	16267308/170227M	1
Henry Lamotte Oils GMBH	Macrogol 4000	16267308/170127M	1
Caelo	Macrogol 4000	16267311	2
Caelo	Macrogol 4000	16308902	6
Caelo	Macrogol 4000	16308904	6
Caelo	Macrogol 4000	16308905	1
VDL	Macrogol 4000	16308906	1
Caelo	Macrogol 4000	16308907	4
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	16308907	1
Caelo	Macrogol 4000	16308908	1
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320060	1
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320652	6
Fagron	Macrogol 4000	16a20-b15-320652	8
phönix	Macrogol 4000	1701007-01	3
Caelo	Macrogol 4000	170105M16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	170324M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	17035606	1
Caelo	Macrogol 4000	17035604	2
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	17035607	1
Caelo	Macrogol 4000	17035607	1
Caelo	Macrogol 4000	170504M/16308906	1
Caelo	Macrogol 4000	170529M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	170612M/17035603	1
Phönix	Macrogol 4000	1707026-01	1
Caelo	Macrogol 4000	170710M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	170817M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	170928M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	171103M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000		2
Caelo	Macrogol 4000	17208103	3
Caelo	Macrogol 4000	171211M/17119003	1
Caelo	Macrogol 4000	17303901	2
Fagron	Macrogol 4000	18082014C	1
Fagron	Macrogol 4000	20092014A	1
Fagron	Macrogol 4000	21052015A	1
Fagron	Macrogol 4000	22062015A	1
Fagron	Macrogol 4000	22122014A	1
Caelo	Macrogol 4000	23061505	1
Fagron	Macrogol 4000	2215I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	25082014A	1
Fagron	Macrogol 4000	26052014A	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	2792/07153315	1
Fagron	Macrogol 4000	28052014B	1
Fagron	Macrogol 4000	290714c	1
Fagron	Macrogol 4000	30092014B	1
Caelo	Macrogol 4000	4123585	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	4643/01170417	2
ACM	Macrogol 4000	KNC0366J15	2
Fagron	Macrogol 4000	2122013a	1
Fagron	Macrogol 4000	2122013b	1
Fagron	Macrogol 4000	7022014C	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1010023-02	1
Fagron	Macrogol 4000	1112M-02103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	1010023-02	1
Caelo	Macrogol 4000	11172303	1
Caelo	Macrogol 4000	1172404	1
Phoenix 14.05.2012	Macrogol 4000	11H01-N04	1
Caelo	Macrogol 4000	11I05-N11	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1202040-02	3
EuRho	Macrogol 4000	1206009-01	1
Caelo	Macrogol 4000	12074102	1
Caelo	Macrogol 4000	12074109	4
Caelo	Macrogol 4000	12074116	3
Caelo	Macrogol 4000	12074114	2
Caelo	Macrogol 4000	12149103	1
Caelo	Macrogol 4000	12149108	1
Caelo	Macrogol 4000	12149113	2
Caelo	Macrogol 4000	12149115	2
Gehe	Macrogol 4000	1219-N13	1
Caelo	Macrogol 4000	12318011	2
Caelo	Macrogol 4000	12318027	1
Caelo	Macrogol 4000	12318019	2
Noweda	Macrogol 4000	12361502	2
Caelo	Macrogol 4000	12361502	3
Caelo	Macrogol 4000	12361506	10
Phönix Gotha	Macrogol 4000	12361502	1
Caelo	Macrogol 4000	12361512	3
Noweda	Macrogol 4000	12361512	1
Alliance Healthcare	Macrogol 4000	12361512	1
Caelo	Macrogol 4000	12361513	3
Caelo	Macrogol 4000	12361518	7
Fagron	Macrogol 4000	12A12-N07	2
Fagron	Macrogol 4000	12C29-N15	1
Fagron	Macrogol 4000	12F13-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	12I20-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	12I20-n03	1
Fagron	Macrogol 4000	12L10-N06	3
Caelo	Macrogol 4000	13136001	4
DIV GH	Macrogol 4000	13/12	1
Caelo	Macrogol 4000	13136003	3
Noweda	Macrogol 4000	13136003	1
Caelo	Macrogol 4000	13136009	3
Caelo	Macrogol 4000	13136010	1
Bombastus	Macrogol 4000	13136016	1
Caelo	Macrogol 4000	1316003	1
Caelo	Macrogol 4000	13356602	4
Fagron	Macrogol 4000	13B20-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	13B20N01	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12-N09	1
Sanacorp	Macrogol 4000	13B20-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12N09	1
Hedinger	Macrogol 4000	13G19-N08	1
Sanacorp	Macrogol 4000	14061707	1
Fagron	Macrogol 4000	16102013A	1
Fagron	Macrogol 4000	17012014A	1
Caelo	Macrogol 4000	280913C	2
Caelo	Macrogol 4000	IntCh217002	1
Fagron	Macrogol 4000	20122013C	1
Fagron	Macrogol 4000	26082013A	1
Caelo	Macrogol 4000	16023905	1
Fagron	Macrogol 4000	3114I-02103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	11172308	1
Caelo	Macrogol 4000	11172319	1
Caelo	Macrogol 4000	3940608	1
Gutenberg-Apotheke	Macrogol 4000	13356609	1
Caelo	Macrogol 4000	14180526	1
Caelo	Macrogol 4000	14196007	1
Phoenix	Macrogol 4000	12258901	1
Caelo	Macrogol 4000	13335106	1
Fagron	Macrogol 4000	13136010	1
Ichthylol/Phönix	Macrogol 4000	13356602	3

- 81 384 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 601 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 4000* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	73 106
Typ B	0	696	14	168 910
Typ C	0	511	2	81 381

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,0282 % (> 97,6056 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	99,6101 % (> 99,0253 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20690	20690	0,00	42,69
20975	20975	0,00	42,08
21065	20690	6,54	41,39
21357	21886	6,24	38,87
21841	21841	0,00	36,12
21886	21886	0,00	43,67
21903	21903	0,00	51,35
22567	22567	0,00	34,93
22570	22570	0,00	45,69
23021	21886	4,85	43,46
23174	23174	0,00	54,03
23902	23902	0,00	53,37

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumaspartat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21976-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumaspartat-Dihydrat; Magnesii aspartas dihydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Magnesiumaspartat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumasparta...	15I24-B89-313231	22343	40	AR-16-FG-008660-03
Fagron	Magnesiumasparta...	15I24-B89-313231	22353	40	20151016
Fagron	Magnesiumasparta...	17C21-B05-333111	23221	40	20170412

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Magnesiumaspartat-Dihydrat*.
- 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
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	22343 [†]	20
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	22353 [†]	20
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	18D23-B01-350069	24174	40

- 169 738 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Magnesiumaspartat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	17C21-B05-333111	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumaspartat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	70	10	169 738
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumaspartat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	87,5000 % (> 83,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22343	22343	0,00	35,03
22353	22343	1,70	35,00
23221	22343	20,09	42,57

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumcitrat, wasserfrei
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20616-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumcitrat, wasserfrei; Magnesii citras anhydricus; Magnesii citricum siccatum; Wasserfreies Magnesiumcitrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Magnesiumcitrat, wasserfrei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1501031	21794	40	AR-15-FG-007845-01
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1506020	21829	40	0000010379

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1507019	21860	40	0000010617
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1511018	22225	40	20151130*
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1602028	22505	40	20160314*
Euro OTC	Magnesiumcitrat,...	1706007	23549	40	20170720*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 320 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei*.
- 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. Paul Lohmann	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1040331	20616	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1501031	21794 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1506020	21829 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1507019	21860 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1511018	22225 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1607006	22673	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1701018	22998	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1711018	23895	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1803033	24088	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1808020	24202	40

- 169 498 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesiumcitrat, wasserfrei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumcitrat, wasserfrei	1602028-01	1
Arktis	Magnesiumcitrat, wasserfrei	894P/2418	1

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumcitrat, wasserfrei* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

[†]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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	309	11	169 498
Typ C	0	2	0	81 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat, wasserfrei* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	96,5625 % (> 95,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21794	21794	0,00	36,56
21829	21829	0,00	24,59
21860	21860	0,00	17,06
22225	22225	0,00	28,78
22505	22505	0,00	48,75
23549	23549	0,00	40,61

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20812-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat; Magnesii aspartas tetrahydricus; Magnesii asparticum tetrahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1204014-01	20812	40	1404588
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1306045-01	21749	40	20130708
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1605031	22682	40	20160617*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- 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
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	20384	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	20441	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021	20614	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1306045-01	21749 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1707010	23552	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1707010	23608	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1806011	24156	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1504036-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1605031-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1204014-01	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	220	40	169 558
Typ C	0	3	1	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	84,6154 % (> 83,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20812	20812	0,00	43,58
21749	20812	4,45	43,28
22682	22682	0,00	43,98

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20016-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig; Magnesii hydrogenocitras hydricus; Magnesii hydrogenocitricum hydricum; Magnesiumcitrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* 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 *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesiumhydroge...	13389102	21445	40	20131205
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1507010	21873	40	20150713*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1510033	22233	40	20151117*
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1601005	22296	40	20160119*
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1701003	22992	40	20170124*
Caelo	Magnesiumhydroge...	15415014	23240	40	20160105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 595 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	90396239	20016	75
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11372907	20595	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1110026-02	20599	40
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1048115	20615	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389102	21445 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1507010	21873 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1510033	22233 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1601005	22296 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002	22509	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1608004	22796	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1701004	22991	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1705010	23380	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1705009	23382	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1710007	23771	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	173531	23788	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1802026	24064	40

- 169 223 Spektren aus insgesamt 3647 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 544 Spektren von 156 *Apo-Ident*-Kunden aus 184 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 178 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265516	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296709	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415003	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296801	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415005	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415009	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415010	8
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002-01	28
	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1058172	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12175807	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12175810	4
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	10D28-N22	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1110026-01	3
GEHE	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1110026-02	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11193115	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1137199	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11372901	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11372902	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1137291	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11H05-N07	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12091303	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12175802	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12238002	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12238012	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368003	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368004	6
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12A30-N03	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12G10-N01	3
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12A30-N30	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12H28-N11	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	7011504	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	26101203	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1014E-01829	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1077866	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1080144	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1306034-02	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1311003-01	13
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233910	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233907	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233913	8
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389111	5
Alliance Health 05.09.2...	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389111	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1404023-01	7
VDL;27.02.15	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389111	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1407048-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1407048-02	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265503	10
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265504	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...		1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265517	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14I12-B02-298854	1
Nowed18.08.2015	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265521	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14K27-B03-305254	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1501026-01	6
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1507010-01	13
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1510033-01	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296701	6
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296702	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415001	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415002	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415005	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1601005-01	10
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1601005-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002-001	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002-012x	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002-02	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1608004-01	16
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1608004-02	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16341708	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16341709	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16341711	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1701003-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1705009-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1705010-01	2
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was...	KNC0829J15	1
Gehe/EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was...	112E-01829	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1079474	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was...	110600401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix 30.07.2012	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1202034-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1202034	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1202034-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1202034-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1208006-01	6
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1202034-02	1
Gehe 18.06.2013	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1208006-02	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1211033-02	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12175801	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12175804	2
Gehe	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368014	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233901	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	133233907	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	2368011	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265520	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	C6H6Mg07	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...		2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11372907	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	315E-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	516Q-01829	1
Heidelberger Chlorella/...	Magnesiumhydrogencitrat, was...	10032	1
Heide/Gehe	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1077866	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1085730	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233906	10
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1311003-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389106	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389107	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389108	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389110	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265505	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265511	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265513	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265521	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14I12-B02-298854	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1501010-02	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1507010-02	4
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296710	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296712	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296802	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415010	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415013	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415014	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415015	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1604002-01	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1608004-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16341709	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16E02-B03-321485	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	17061401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	5415013	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	17173401	1
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was...	KNC1377J15	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	L15402018-01	1
Heidelberger/Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1070876-2	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11021401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11044103	2
Gehe/EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1208006-2	1
Kehr	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12080206-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1211033-01	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12105421	1
Anzag	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12175802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12238001	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12238003	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12238004	4
Maros/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12238004	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368002	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368005	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368011	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368014	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368014	3
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12h28-n03	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12H28-N03	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1306034-01	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13194601	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233901	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233904	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233907	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233911	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389103	8
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	27111306	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	80446188	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11061403	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	120800602	1
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1311003-01	1
Phoenix 15.10.14	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1311003-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1311003-02	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	133389111	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389102	2
AHD	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389103	1
Sanacaorp	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13389108	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13K11-B02-288161	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...		1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13K11-B02-288161	1
Ichthyl/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14/12-B02-298854	1
Gehe Kassel	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14/12-B02-298854	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14/12-B02-298854	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	140704801	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14265514	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	14I12-B02	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1501026-01	3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	151003301	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296701	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15296702	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	15415004	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	160100501	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1601005-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	160800401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16341710	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1701004-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1710001-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1710007-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1710007-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	2114M1829	1
lohmnn	Magnesiumhydrogencitrat, was...	3054132	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	6081301	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	Ch1404023-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	913M-01829	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1010003-01	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was...	10163306	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1056239	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1078434	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	11193104	1
Phoenix 19.03.13	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1208006-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	121033-01	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1211033-01	1
Post-Apotheke	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1211033-01	1
Phönix 07.10.13	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368011	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	12368017	2
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1306034-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	130603402	1
	Magnesiumhydrogencitrat, was...	1311003-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13194603	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13233905	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13B22-N03	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13D30-N07	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was...	13G02-N04	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	16061203	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	140402301	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	19061316	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	28131-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	411052-2-P	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was...	90396169	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was...	Ch1211033-02	3

- 81 353 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 654 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 346
Typ B	0	584	11	169 223
Typ C	0	518	26	81 353

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,1513 % (> 97,6471 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,2206 % (> 94,6691 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21445	22233	5,20	36,39
21873	21873	0,00	38,88
22233	22233	0,00	38,71
22296	22296	0,00	39,11
22992	22992	0,00	39,29
23240	21873	2,40	39,07

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20429-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumorotat-Dihydrat; Magnesii orotas dihydricus; Magnesii oroticum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1511021	22287	40	20151228*
Caelo	Magnesiumorotat-...	162227	22638	40	20160809*
Caelo	Magnesiumorotat-...	16222701	23236	40	20160809
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1707018	23615	40	20170907*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000135398	20429	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1109034-01	20531	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021	22287 [†]	20
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017	22784	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172157	23661	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172547	23799	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001	23874	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018	23963	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1808029	24200	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.

- 169 478 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 39 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	12G05-N03	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-02	5
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14/13-B05-305616	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1407005-01	2
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	14093607	2
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14E20-B05-296005	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1504002-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021-02	6
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1707018-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018-01	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	OMR00213	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM02514	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM09114	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	8120	2
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000060461	1
Phoenix 22.03.13	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-01	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	13H06-N07	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM00113	1
Microsin Pharmorgana	Magnesiumorotat-Dihydrat	ORM00213	1

- 81 858 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit

Magnesiumorotat-Dihydrat geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	300	40	169 478
Typ C	0	38	1	81 858

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	88,2353 % (> 87,3529 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,4359 % (> 89,7436 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22287	22287	0,00	50,00
22638	22638	0,00	65,90
23236	23615	9,25	62,37
23615	23615	0,00	58,66

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumstearat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20707-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumstearat; Magnesii stearas; Magnesii stearinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Magnesiumstearat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	20707	110	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	21084	40	1407310
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	21117	40	20130405
Caelo	Magnesiumstearat	14136929	21783	40	AR-15-FG-012028-01
Euro OTC	Magnesiumstearat	1502033-01	22817	40	20150317

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 316 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Magnesiumstearat*.
- 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	Magnesiumstearat	14136929	21783 [†]	20
Caelo	Magnesiumstearat	162066	22763	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1608022	22821	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1704002	23436	40
Caelo	Magnesiumstearat	181533	24215	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 18 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	15155001	2
Euro OTC	Magnesiumstearat	914I-01834	1
Noweda	Magnesiumstearat	13D11-N08	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1116E-01834	1
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03-289435	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095515	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	315E-01834	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305302	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305307	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305315	2
Caelo	Magnesiumstearat	15305323	1
Caelo	Magnesiumstearat	16206602	2
Caelo	Magnesiumstearat	12040307	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1912I-01834	1

- 81 879 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumstearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	73 316
Typ B	0	180	0	169 638
Typ C	0	15	3	81 879

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20707	21084	13,41	35,65
21084	21084	0,00	45,47
21117	21084	25,39	66,61
21783	21783	0,00	29,57
22817	21783	4,34	35,89

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Manganorotat-Dihydrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **22311-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Manganorotat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Manganorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Manganorotat-Dih...	1601003	22311	40	20160113*
Euro OTC	Manganorotat-Dih...	1801031	23908	40	20180131*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Manganorotat-Dihydrat*.
- 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
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1601003	22311 [†]	20
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22654	40
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22737	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manganorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	87	13	169 718
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	87,0000 % (> 84,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22311	22311	0,00	53,69
23908	23908	0,00	47,57

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mannitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20118-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mannitol; Mannazucker; Mannit; Mannitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Mannitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mannitol	12305723	20980	40	1402329
Euro OTC	Mannitol	1508012	21884	40	20150827*
Euro OTC	Mannitol	1511025	22286	40	20151228*
Caelo	Mannitol	15197305	22581	40	20150720
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	22883	40	20150204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 850 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannitol	09204712	20118	40
Caelo	Mannitol	10100026	20130	40
Euro OTC	Mannitol	1508012	21884 [†]	20
Euro OTC	Mannitol	1511025	22286 [†]	20
Caelo	Mannitol	160140	22458	60
Euro OTC	Mannitol	1604008	22515	40
Caelo	Mannitol	16014013	22580	40
Caelo	Mannitol	162009	22614	40
Euro OTC	Mannitol	1606031	22697	40
Caelo	Mannitol	162121	22721	40
Euro OTC	Mannitol	1610027	22862	40
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	22884	40
Caelo	Mannitol	162121	23066	30
Euro OTC	Mannitol	1703043	23125	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannitol	170879	23296	40
Caelo	Mannitol	160140	23299	40
Caelo	Mannitol	170879	23305	40
Caelo	Mannitol	170450	23318	40
Euro OTC	Mannitol	1708005	23700	40
Caelo	Mannitol	172588	23800	40
Euro OTC	Mannitol	1802004	23966	40
Euro OTC	Mannitol	1806024	24152	40

- 168 968 Spektren aus insgesamt 3644 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1114 Spektren von 270 *Apo-Ident*-Kunden aus 292 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 291 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	13189227	12
Caelo	Mannitol	14051209	9
Caelo	Mannitol	14051231	1
Caelo	Mannitol	14323138	17
Fagron	Mannitol	14G04-B07-296196	1
Euro OTC	Mannitol	1502022-01	18
Caelo	Mannitol	15197313	12
Caelo	Mannitol	12305710	11
Caelo	Mannitol	12305709	20
Caelo	Mannitol	12305723	5
Caelo	Mannitol	1230578	1
Phagron	Mannitol	1302C004-279405	1
Euro OTC	Mannitol	1305043-01	15
Caelo	Mannitol	16011402	1
Klenk	Mannitol	5224A110314	1
Caelo	Mannitol	9204719	2
Caelo	Mannitol	10100026	3
Caelo	Mannitol	10293140	1
Caelo	Mannitol	11003611	1
Euro OTC	Mannitol	1104028-01	1
Euro OTC	Mannitol	1110009-01	13

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	1110009-02	6
Noweda	Mannitol	11219101	2
Caelo	Mannitol	11219114	3
Noweda	Mannitol	11219115	2
Caelo	Mannitol	11219121	1
Caelo	Mannitol	11219122	1
Noweda	Mannitol	11219124	1
Caelo	Mannitol	11219124	4
Noweda	Mannitol	11219138	1
Caelo	Mannitol	11308807	2
Euro OTC	Mannitol	1205016-01	21
Phönix	Mannitol	12051601	1
Phönix	Mannitol	120501602	1
Sino Phyto	Mannitol	12105403	1
Caelo	Mannitol	12105403	3
Noweda	Mannitol	12105404	1
Caelo	Mannitol	12105404	5
Noweda	Mannitol	12105405	1
Caelo	Mannitol	12105420	7
Großhandel	Mannitol	12105420	1
Caelo	Mannitol	12105421	11
Noweda	Mannitol	12105421	3
Caelo	Mannitol	12105433	11
cesar&lorenz/Phönix	Mannitol	12305710	1
Phönix	Mannitol	12305723	1
Caelo	Mannitol	12305724	5
Caelo	Mannitol	12305725	18
Caelo	Mannitol	12305726	1
Caelo	Mannitol	12305734	2
Caelo	Mannitol	12305736	4
Caelo	Mannitol	12305740	2
Caelo	Mannitol	1305043-02	3
Euro OTC	Mannitol	1305043-02	15
Euro OTC	Mannitol	1310004-02	7
Caelo	Mannitol	13189201	9
Caelo	Mannitol	13189203	10
Caelo	Mannitol	13189206	1
Caelo	Mannitol	13189215	19
Caelo	Mannitol	13189226	4
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287700	3
Alliance Health 12.08.2...	Mannitol	1404034-01	2
Caelo	Mannitol	14051204	8
Caelo	Mannitol	14051205	7
Caelo	Mannitol	14051215	8
Phönix	Mannitol	14051215	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-01	22
Euro OTC	Mannitol	1409016-02	6
Caelo	Mannitol	1423120	1
Caelo	Mannitol	14323103	3
Caelo	Mannitol	14323105	3
Caelo	Mannitol	14323115	3
Caelo	Mannitol	14323120	1
Caelo	Mannitol	14323129	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07	2
Euro OTC	Mannitol	1508012-01	22
Euro OTC	Mannitol	1502022-02	6
Euro OTC	Mannitol	1511025-01	33
Fagron	Mannitol	1511025-02	1
Caelo	Mannitol	15184101	1
Caelo	Mannitol	15197302	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	15197301	13
Caelo	Mannitol	15197314	4
Fagron	Mannitol	15A26-B01-304717	4
Euro OTC	Mannitol	1606031-01	13
Caelo	Mannitol	15K25-B04	1
Euro OTC	Mannitol	1610027-02	3
Caelo	Mannitol	16212106	2
Caelo	Mannitol	16340302	2
Fagron	Mannitol	16824-B08-318962	1
Fagron	Mannitol	16E11-B06	1
Euro OTC	Mannitol	1703043-01	4
Caelo	Mannitol	17045003	6
Caelo	Mannitol	17045006	1
Euro OTC	Mannitol	1708005-01	6
Noweda	Mannitol	1708005-01	3
Caelo	Mannitol	1708005-02	1
Caelo	Mannitol	17087908	6
Caelo	Mannitol	20151012-2	1
xxxxx	Mannitol	xxxx	1
Euro OTC	Mannitol	17/14	1
Caelo	Mannitol	2101401	1
Caelo	Mannitol	5031304	1
Caelo	Mannitol	2274635	1
Caelo	Mannitol	7071404	1
Caelo	Mannitol	9081303	1
Euro OTC	Mannitol	1006019-01	1
Caelo	Mannitol	10011501	1
Euro OTC	Mannitol	1006019-02	1
Gehe	Mannitol	110009-02	1
Euro OTC	Mannitol	10112014E	1
ANZAG am 11.05.2012	Mannitol	1104028-03	2
EuRho	Mannitol	1104028-03	1
Euro OTC	Mannitol	1104028-03	4
stumpf	Mannitol	1104028-02	1
Klenk	Mannitol	110402803	1
Caelo	Mannitol	1110009-02	1
Euro OTC	Mannitol	111100009-02	1
Caelo	Mannitol	11219101	2
Fagron	Mannitol	11219122	1
Caelo	Mannitol	11D01-N10	1
Fagron	Mannitol	11L19-N15	1
Euro OTC	Mannitol	1205016	1
Caelo	Mannitol	1205016-01	2
Gehe	Mannitol	1205016-01	1
phönix, 13.11.2012	Mannitol	1205016-01	2
EuRho	Mannitol	1205016-01	1
Noweda	Mannitol	1205016-02	2
Gehe/ Eurho	Mannitol	1205016-02	1
Euro OTC	Mannitol	1205016-02	3
Caelo	Mannitol	1205016-02	2
Phoenix	Mannitol	120501602	1
Anzag 25.02.13	Mannitol	1205016-02	1
Linden-Apotheke	Mannitol	1205016-02	1
Caelo	Mannitol	12105405	2
Caelo	Mannitol	12105438	1
Großhandel	Mannitol	12105438	3
gehe 14.08.2013	Mannitol	1211034	1
Euro OTC	Mannitol	1211034-01	10
Caelo	Mannitol	1211034-01	1
Euro OTC	Mannitol	121103401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ANZAG	Mannitol	1211034-01	1
Caelo	Mannitol	121103401	1
EuRho	Mannitol	1211034-01	1
Klenk	Mannitol	1211034-02	2
Euro OTC	Mannitol	1211034-02	19
Phönix	Mannitol	1211034-02	1
EuRho	Mannitol	1211034-02	1
Caelo	Mannitol	1211034-02	1
Großhandel	Mannitol	12305710	1
Hirsch	Mannitol	12305725	1
Caelo	Mannitol	12305728	1
Fagron	Mannitol	12E24-N03	1
Fagron	Mannitol	12J26-N15	2
Gehe	Mannitol	12E24-N08	1
Fagron	Mannitol	12E24-N08	1
Gehe	Mannitol	12J26-N15	1
Fagron	Mannitol	12K28-N01	1
Fagron	Mannitol	1302C004	2
Euro OTC	Mannitol	1305043	1
gehe 10.12.13	Mannitol	1305043/01	1
Fagron	Mannitol	1302C005	1
Noweda	Mannitol	1305043-01	2
Euro OTC	Mannitol	130504301	1
Phönix	Mannitol	1305043-01	1
GEHE	Mannitol	130504301	1
Euro OTC	Mannitol	1310004-01	15
Euro OTC	Mannitol	131000401	1
Phoenix	Mannitol	1310004-01	1
Caelo	Mannitol	1310004-01	4
PHOENIX 24.04.2014	Mannitol	1310004-01	3
Apomix	Mannitol	1310004-01	1
Sanacorp	Mannitol	1310004-01	1
Anzag	Mannitol	1310004-02	1
Noweda	Mannitol	1310004-02	1
GEHE 24.07.2014	Mannitol	1310004-02	1
Euro OTC	Mannitol	13155710	1
Caelo	Mannitol	13189207	8
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	13189207	1
Caelo	Mannitol	13189208	6
Fagron	Mannitol	13189208	1
Sanacorp	Mannitol	13189215	1
Caelo	Mannitol	13189228	1
Fagron	Mannitol	13B01-B05-283812	1
Fagron	Mannitol	13B01-B05-287705	1
Gehe	Mannitol	13E24-N01	1
Fagron	Mannitol	13E24N01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287698	2
Caelo	Mannitol	13K20-B01-287704	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287706	1
Fagon	Mannitol	13K20-B01-292064	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294193	2
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294194	2
Euro OTC	Mannitol	14003402	1
Caelo	Mannitol	1400434-01	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-01	22
Caelo	Mannitol	1404034-01	2
EuRho	Mannitol	1404034-01	1
Euro OTC	Mannitol	140403401	2
EuRhoPha	Mannitol	1404034-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Mannitol	1404034-01	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-02	17
EuRho	Mannitol	1404034-02	2
Euro OTC	Mannitol	140403402	1
Caelo	Mannitol	14051216	3
Caelo	Mannitol	14051223	1
Caelo	Mannitol	14051229	5
Caelo	Mannitol	1409016-01	1
Euro OTC	Mannitol	140901601	1
Lamotte/Phoenix	Mannitol	1409016-01	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-01	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-1	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-02	1
Noweda29.04.2015	Mannitol	14323113	1
Caelo	Mannitol	14323113	1
Caelo	Mannitol	14323114	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	14323119	1
Caelo	Mannitol	14323121	6
Caelo	Mannitol	14323124	2
Noweda	Mannitol	14323124	1
WE:16.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323124	1
Caelo	Mannitol	14323125	2
Caelo	Mannitol	14323126	3
Caelo	Mannitol	14323127	3
cealo/phoenix	Mannitol	14323138	2
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mannitol	14323138	2
WE:30.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323138	1
phönix	Mannitol	14323138	1
Fagron	Mannitol	14G004-B07-301692	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301693	1
Fagron	Mannitol	14G17-B06-301921	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301694	1
Fagron	Mannitol	15/24-B04-314324	1
Euro OTC	Mannitol	15002022-01	1
Euro OTC	Mannitol	1502022/01	1
Fagron	Mannitol	1502022-01	3
Allianz Healthcare 26.0...	Mannitol	1502022-01	1
Caelo	Mannitol	1502022-01	1
Euro OTC	Mannitol	150202201	2
EuRho	Mannitol	1502022-02	1
Euro/Phönix	Mannitol	1502022-02	1
Euro OTC	Mannitol	150202202	1
EuRho	Mannitol	1508012-01	5
Caelo	Mannitol	1508012-01	3
Gehe	Mannitol	1508012-01	1
Euro OTC	Mannitol	150801201	1
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1508012-01	1
Euro OTC	Mannitol	1508012-02	9
EuRho	Mannitol	1508012-02	1
Euro OTC	Mannitol	150916M	1
Euro OTC	Mannitol	151025-01	1
Euro OTC	Mannitol	151102501	2
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1511025-01	1
Euro OTC	Mannitol	151105-01	1
Caelo	Mannitol	1519713	1
Caelo	Mannitol	15197219	1
Caelo	Mannitol	15197303	1
Phönix WE:02.08.2016 ...	Mannitol	15197313	1
phönix	Mannitol	15197313	2
Celo	Mannitol	15197313	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Mannitol	15197314	1
Caelo	Mannitol	15197319	3
Caelo	Mannitol	15197329	1
Caelo	Mannitol	15525	1
Euro OTC	Mannitol	158012-01	1
Fargon/ Noweda	Mannitol	15A26-B01-304717	1
Fargon	Mannitol	15B05-B04-304084	4
Fargon	Mannitol	15B05-B06-304302	1
Noweda	Mannitol	15B05-B06-304302	1
Caelo	Mannitol	15D28-B02-309192	1
Caelo	Mannitol	15B05-B09-304305	1
Fargon	Mannitol	15I24-B04	1
Noweda	Mannitol	15I24-B05-314323	1
Noweda	Mannitol	15K17-B01	1
sanacorp	Mannitol	15K17-B01-315560	1
Fargon	Mannitol	15K17-B03-314903	1
Fargon	Mannitol	15K25-B04-317786	1
Fargon	Mannitol	15K25-B05	1
Fargon	Mannitol	15K25-B06-318740	1
Caelo	Mannitol	16200924	2
Fargon	Mannitol	16/28-B01-328593	2
Noweda	Mannitol	15I24-B05-314323	1
Euro OTC	Mannitol	160027-01	1
Euro OTC	Mannitol	16006031-01	1
Caelo	Mannitol	16014005	3
Caelo	Mannitol	16014013	2
Caelo	Mannitol	16014014	1
Caelo	Mannitol	16014016	1
Euro OTC	Mannitol	1604002-01	1
Euro OTC	Mannitol	1604008	1
Defektur/eigen	Mannitol	1604008-01	1
Euro OTC	Mannitol	1604008-01	25
Caelo	Mannitol	1604008-01	1
Euro OTC	Mannitol	1604008-02	1
Euro OTC	Mannitol	160408-01	1
Euro OTC	Mannitol	160601-01	1
Klenk	Mannitol	1606031-01	2
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1606031-01	1
Euro OTC	Mannitol	1606031-02	4
Caelo	Mannitol	1606031-02	1
Caelo	Mannitol	16061401	1
Euro OTC	Mannitol	1610027-01	17
ApoIdent/Noweda	Mannitol	1610027-01	1
Euro OTC	Mannitol	161129M/1604008-01	1
Caelo	Mannitol	16200903	2
Caelo	Mannitol	16200904	2
Caelo	Mannitol	16200908	2
Caelo	Mannitol	16200909	1
Caelo	Mannitol	16200912	1
Caelo	Mannitol	16200913	1
Caelo	Mannitol	16200914	2
Caelo	Mannitol	16200916	1
Phönix	Mannitol	16200924	2
WE:Sanacorp 02.09.16 ...	Mannitol	16212101	1
Caelo	Mannitol	16212101	6
allianz	Mannitol	16212101	2
Caelo	Mannitol	16212102	5
WE:Sanacorp 25.10.2016 ...	Mannitol	16212102	2
PHÖNIX	Mannitol	16212102	1
Caelo	Mannitol	16212103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	16212103	1
Caelo	Mannitol	16212104	2
Caelo	Mannitol	16212109	2
Caelo	Mannitol	16236603	1
Caelo	Mannitol	16340301	6
Caelo	Mannitol	16B24-09-320013	1
Phoenix WE 10.03.17 EK...	Mannitol	16340302	1
Fagron	Mannitol	16B24-B09-320013	1
Fargon/Sanacorp	Mannitol	16B24-B09-320013	1
Fagron	Mannitol	16D20-B03-320486	1
Noweda	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Fagron	Mannitol	16E11-B07-322830	2
Fagron	Mannitol	16H25-B03-326639	1
Fagron	Mannitol	16E11B07322830	1
Fagron	Mannitol	16F27-Bo5-324517	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04	1
Fagron	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Fagron	Mannitol	17/13-B11-341331	1
EuRho/Noweda	Mannitol	1703043-01	1
Euro OTC	Mannitol	170304301	1
Caelo	Mannitol	170450	1
Caelo	Mannitol	17045001	1
Fagron	Mannitol	17045002	1
Caelo	Mannitol	17045002	1
Caelo	Mannitol	17045004	2
ceal	Mannitol	17045006	1
Caelo	Mannitol	17045008	1
Sanacorp E.K:19,49 -25...	Mannitol	17045009	1
Caelo	Mannitol	17045010	2
Fagron	Mannitol	170980-0002	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02	1
Fragron/Noweda	Mannitol	17A12-B04-330729	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02-331292	4
GEHE	Mannitol	17B08-B04-334312	1
Fagron	Mannitol	17B08-B02	1
Fagron	Mannitol	17F27-B05-337913	1
Fagron	Mannitol	17I13-B11-341331	1
Fagron	Mannitol	17K29-B05	1
Euro OTC	Mannitol	1802004-01	1
Euro OTC	Mannitol	180219M/1708005-01	1
EuRho	Mannitol	1911M-01844	1
Caelo	Mannitol	200218P302	1
Caelo	Mannitol	23082013C	1
Caelo	Mannitol	24101306	1
Caelo	Mannitol	2713M-01844	2
Caelo	Mannitol	30031502	1
Caelo	Mannitol	30121417	1
Caelo	Mannitol	4414E-01844	1
Caelo	Mannitol	48558	1
Fagron	Mannitol	720014-0001	1
Fagron	Mannitol	720014-0002	1
Fagron	Mannitol	E616X	1
Fagron	Mannitol	E717A	1
Euro OTC	Mannitol	E671Z	1
Noweda	Mannitol	P101P102P103	3
Euro OTC	Mannitol	T03-07/1409016-01	1
Anzag	Mannitol	111000902	1
Caelo	Mannitol	12305725-3444311112	1
Fagron	Mannitol	1302c005	1
Fagron	Mannitol	1302C004-279405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Sanac	Mannitol	1305043-01	1
Caelo	Mannitol	13095013	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-01	4
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-02	1
Caelo	Mannitol	13189203-3566412081	1
Euro OTC	Mannitol	13189216	2
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	13189221	1
Caelo	Mannitol	13189222	3
Fagron	Mannitol	13B01-B05-283811	2
VDL;21.11.14;3,98EUR	Mannitol	13189227	1
Caelo	Mannitol	13K20-B01-292064	2
Caelo	Mannitol	14051207	1
Caelo	Mannitol	14051208	2
Caelo	Mannitol	14051217	2
Caelo	Mannitol	14051224	2
Caelo	Mannitol	14051230	2
Caelo	Mannitol	1405127	1
Caelo	Mannitol	14323101	3
Fagron	Mannitol	15K17-B01-315560	2
Caelo	Mannitol	1612101	1
Fagron	Mannitol	E687X	1
Caelo	Mannitol	P154/14	1

- 80 783 Spektren von 504 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 552 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mannitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mannitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 386
Typ B	0	850	0	168 848
Typ C	0	1071	43	80 769

Die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 99,2941 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	96,1400 % (> 95,8707 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20980	20980	0,00	56,34
21884	21884	0,00	55,51
22286	22286	0,00	54,91
22581	22286	6,66	54,60
22883	21884	2,75	56,48

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melatonin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20553-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melatonin; Melatoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Melatonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Melatonin	12321404	20834	37	20121107
Caelo	Melatonin	12321411	20835	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321415	20987	80	20121107

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618	40	1411054
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237	40	20151123*
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892	40	20150717
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893	40	20150717
Euro OTC	Melatonin	1709020	23889	40	20180105*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128	40	20180522*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128SI	40	20180522*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 437 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 149 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- 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	Melatonin	09366205	20106	40
Caelo	Melatonin	11267102	20553	40
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618 [†]	20
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Melatonin	1610040	22871	40
Caelo	Melatonin	163437	23036	40
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237SI	60
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892SI	40
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893SI	40
Caelo	Melatonin	163437	23036SI	40

- 169 438 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 387 Spektren von 119 *Apo-Ident*-Kunden aus 144 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 139 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	10071303	1
Cealo/Gehe	Melatonin	10296624	1
Caelo	Melatonin	10296623	1
Gehe	Melatonin	11/26-N07	1
Inresa	Melatonin	110005	1
ANZAG am 30.04.2012	Melatonin	11267102	1
Noweda	Melatonin	11267102	2
Caelo	Melatonin	11267108	1
Phönix, 31.10.2012	Melatonin	11267109	1
Caelo	Melatonin	11267109	4
Phönix Gotha	Melatonin	11267110	2
Caelo	Melatonin	11267110	1
Caelo	Melatonin	11267111	1
Noweda	Melatonin	11267111	1
Caelo	Melatonin	11267114	1
Anzag 17.12.12	Melatonin	11267114	2
Caelo	Melatonin	11267119	1
Noweda	Melatonin	11267119	1
Sanacorp	Melatonin	11267119	1
Caelo	Melatonin	11267120	4
Phönix Gotha	Melatonin	11267120	1
Caelo	Melatonin	11267121	4
Gehe 10.04.2013	Melatonin	11267121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	11267122	2
Caelo	Melatonin	11267126	3
Noweda	Melatonin	11267126	1
Fagron	Melatonin	11F09-N02	1
Gehe	Melatonin	11L21-N04	1
Euro OTC	Melatonin	120008	1
Caelo	Melatonin	120009	1
Fagron	Melatonin	120009	2
Euro OTC	Melatonin	12001	2
Anzag 10.08.2012	Melatonin	1204003-01	1
Euro OTC	Melatonin	1204003-02	14
	Melatonin	1204003-02	2
Euro OTC	Melatonin	120400302	1
Phönix 02.01.2014	Melatonin	1204003-02	1
10 17.07.2013	Melatonin	1231415	1
Caelo	Melatonin	12321404	3
Caelo	Melatonin	12321406	6
Gehe am 20.03.2013	Melatonin	12321406	1
gehe 12.09.13	Melatonin	12321415	1
Caelo	Melatonin	12321415	3
Caelo	Melatonin	12321411	2
Anzag	Melatonin	12321415	1
Caelo	Melatonin	12321416	6
Caelo	Melatonin	12321421	2
Caelo	Melatonin	12321422	6
Caelo	Melatonin	12321422	1
Anzag 22.02.13	Melatonin	1267121	2
Gehe	Melatonin	12G19-N03	2
Caelo	Melatonin	1296630	1
Fgron	Melatonin	12G19-N03	1
Phoenix 03.04.2014	Melatonin	12J19-N02	1
Fagron	Melatonin	12K13-N02	1
Fagron	Melatonin	1305029-01	1
Euro OTC	Melatonin	1305029-01	12
Euro OTC	Melatonin	1305092-01	1
Caelo	Melatonin	13167301	10
Phönix 19.02.2014	Melatonin	13167301	2
gehe	Melatonin	13167301	1
GEHE 22.03.2014	Melatonin	13167302	1
Caelo	Melatonin	13167302	1
Caelo	Melatonin	13167309	1
Caelo	Melatonin	13167310	1
Caelo	Melatonin	13167312	3
Caelo	Melatonin	13167314	7
Fagron	Melatonin	13D12-N10	2
Fagron	Melatonin	13D12N10	1
Gehe	Melatonin	13D12-N10	1
Fagron	Melatonin	13e22-n12	1
Gehe	Melatonin	13E22-N12	1
Fagron	Melatonin	13E22N12	1
PHOENIX 14.04.2014	Melatonin	13E22-N12	1
Fagron	Melatonin	13E22-N12	1
Fagron	Melatonin	13H21-N06	4
Fagron	Melatonin	13H21-N065x	1
Phönix 02.01.15	Melatonin	13H21-N06	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03-291180	5
Koisser	Melatonin	140202	2
Cactus Botanics	Melatonin	140610-C061	1
Euro OTC	Melatonin	1407028-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Melatonin	1407028-02	2
Caelo	Melatonin	14110302	2
Caelo	Melatonin	14110303	1
Caelo	Melatonin	14110305	2
Caelo	Melatonin	14110308	3
Caelo	Melatonin	14110314	1
Caelo	Melatonin	14110316	2
sanacorp	Melatonin	14110320	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297242	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297244	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297245	3
Caelo	Melatonin	15093001	8
Caelo	Melatonin	150601	1
Caelo	Melatonin	15093002	2
Caelo	Melatonin	15093004	2
Caelo	Melatonin	15093008	5
Caelo	Melatonin	15093010	5
Caelo	Melatonin	15093012	2
Euro OTC	Melatonin	1510041-01	3
Caelo	Melatonin	1514E-03554	1
Caelo	Melatonin	1524309	1
Caelo	Melatonin	15254305	6
Caelo	Melatonin	15254306	8
Alliance	Melatonin	15254307	3
Caelo	Melatonin	15254307	5
Caelo	Melatonin	15254308	8
phönix	Melatonin	15254308	1
Caelo	Melatonin	15254313	2
Alliance	Melatonin	15254316	1
Euro OTC	Melatonin	15254316	1
Caelo	Melatonin	15254319	4
Caelo	Melatonin	15254320	4
Caelo	Melatonin	15254321	5
Caelo	Melatonin	15254324	4
WE Sanacorp 28.11..2016...	Melatonin	15254324	1
allianz	Melatonin	15254324	1
Caelo	Melatonin	15254327	1
Alte Apotheke	Melatonin	15254328	1
Caelo	Melatonin	15254328	2
Caelo	Melatonin	15254331	4
Caelo	Melatonin	15254336	4
Caelo	Melatonin	15254333	1
Caelo	Melatonin	15254338	5
Phoenix	Melatonin	15C20-B01	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306077	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306078	3
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308426	2
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308427	5
Fagron	Melatonin	15C20-B01-327131	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	4
gepepharm	Melatonin	15G06-B03-315183	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321298	2
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321299	2
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	1
Caelo	Melatonin	160125M	1
Euro OTC	Melatonin	1610040-02	3
Caelo	Melatonin	16121303	1
Caelo	Melatonin	16266901	4
Caelo	Melatonin	16266904	2
Caelo	Melatonin	16266906	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	16266909	7
Caelo	Melatonin	16266908	1
Sanacorp	Melatonin	16266909	1
Caelo	Melatonin	163437/13	1
Fagron	Melatonin	16343702	1
Caelo	Melatonin	16343705	1
Sanaorp	Melatonin	16343707	1
Caelo	Melatonin	16343707	1
Caelo	Melatonin	16343708	2
Fagron	Melatonin	16343708	1
Caelo	Melatonin	16343709	2
Caelo	Melatonin	16343711	1
Caelo	Melatonin	16343713	2
Fagron	Melatonin	16G06-B01	1
Fargon GmbH & Co.KG	Melatonin	16G06-B01-324743	1
Fagron	Melatonin	16G06-B01-327131	2
Euro OTC	Melatonin	1709020-01	2
Sanacorp WE: 17.0518 EK...	Melatonin	1709020-01	1
Fagron	Melatonin	17128-B04-344439	1
Caelo	Melatonin	17305105	1
Caelo	Melatonin	17305102	1
Caelo	Melatonin	17305106	1
Euro OTC	Melatonin	17305106	1
Caelo	Melatonin	17305110	1
Caelo	Melatonin	17305113	1
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337090	3
Caelo	Melatonin	2313M03554	1
Caelo	Melatonin	20021312	1
Caelo	Melatonin	20021505	1
Phönix	Melatonin	APALC/MCT17030111	1
Farmalabor / Farmalabor	Melatonin	P1201556-000	1
Euro OTC	Melatonin	CH1305029-01	1
Farmalabor	Melatonin	P1800033-000	1
Farmalabor	Melatonin	R1804925	1
KS Pharma	Melatonin	XPS130428	1
Caelo	Melatonin	14110313	1
Caelo	Melatonin	1126109	1
Phönix	Melatonin	11267111	1
Caelo	Melatonin	11267128	1
Caelo	Melatonin	12321403	1
Fagron	Melatonin	12G19-N03	1

- 81 510 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 689 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melatonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	437	0	73 149
Typ B	0	380	0	169 438
Typ C	0	357	30	81 510

Die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6270 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,2481 % (> 91,4729 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20834	21618	23,74	45,92
20835	24128	3,73	37,41
20987	21618	2,75	36,86
21618	21618	0,00	37,18
22237	22237	0,00	37,26
22892	24128	2,87	36,71
22893	24128	2,34	36,30
23889	23889	0,00	36,29
24128	24128	0,00	36,74

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Menthol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20036-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Menthol; Levomenthol; Levomentholum; Mentholum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Menthol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Menthol	13377404	21443	40	20131212
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601	30	20140408
Euro OTC	Menthol	1509045	21932	40	20151008*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Menthol	1603024	22657	40	20160429*
Euro OTC	Menthol	1608012	22825	40	20160902*
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	23596	40	20170116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 356 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 500 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Menthol	82621209	20036	30
Caelo	Menthol	82621429	20078	20
Caelo	Menthol	10157605	20273	40
Caelo	Menthol	13377404	21443 [†]	20
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601 [†]	30
Euro OTC	Menthol	1509045	21932 [†]	20
Caelo	Menthol	160956	22452	60
Euro OTC	Menthol	1701014	23005	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Menthol	170927	23312	40
Euro OTC	Menthol	1705022	23427	40
Caelo	Menthol	170927	23645	40
Caelo	Menthol	171889	23668	40
Euro OTC	Menthol	1802003	23951	40
Caelo	Menthol	181522	24233	40

- 169318 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 665 Spektren von 304 *Apo-Ident*-Kunden aus 183 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 177 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Andreas Imhof	Menthol	8052015	1
Caelo	Menthol	13377409	9
Fagron	Menthol	13J21-N04	2
Caelo	Menthol	1403022-02	1
Euro OTC	Menthol	1410004-02	8
Caelo	Menthol	14183004	13
Caelo	Menthol	14183006	1
Fagron	Menthol	14H29-M02	9
Euro OTC	Menthol	1502006-02	15
Caelo	Menthol	15076101	8
Caelo	Menthol	15076112	10
Fagron	Menthol	15076113	2
Caelo	Menthol	15076113	4
Caelo	Menthol	15286205	1
Caelo	Menthol	15286216	1
Caelo	Menthol	15363815	4
Caelo	Menthol	15363803	2
Imhof	Menthol	15-5401	1
Fagron	Menthol	858607	1
Caelo	Menthol	314Q01855	1
Fagron	Menthol	11G19-N07	1
Fagron	Menthol	12/19-N10	2
Euro OTC	Menthol	1204036-01	10

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Menthol	120403602	3
Euro OTC	Menthol	1210017-01	5
Fagron	Menthol	12C05-N03	2
Caelo	Menthol	13103901	28
Fagron	Menthol	12G20-N02	5
Fagron	Menthol	13D16-N09	8
Caelo	Menthol	750137	1
Fagron	Menthol	750137	2
Anzag	Menthol	12/19-N10	1
Noweda	Menthol	12020403	2
Euro OTC	Menthol	120403601	1
Fagron	Menthol	12F01-N14	2
Caelo	Menthol	1320260	2
Caelo	Menthol	515A-01855	1
Euro OTC	Menthol	6102014B	1
Caelo	Menthol	515M-01855	1
Caelo	Menthol	7111201	1
Caelo	Menthol	9221710	1
Finze	Menthol	9221710	1
Caelo	Menthol	930716	1
Caelo	Menthol	1/AD1	1
Caelo	Menthol	10008029-02	1
Euro OTC	Menthol	1001505	1
Euro OTC	Menthol	1002019-03	1
Euro OTC	Menthol	1008029-01	1
Caelo	Menthol	10157615	1
Euro OTC	Menthol	1105028-01	1
Caelo	Menthol	11091405	1
Caelo	Menthol	1111020-01	4
Euro OTC	Menthol	1111020-01	1
Euro OTC	Menthol	1111020-02	1
Caelo	Menthol	11202901	2
Caelo	Menthol		1
Caelo	Menthol	11202907	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. .	Menthol	11202910	1
Caelo	Menthol	11202910	6
Caelo	Menthol	11202912	2
Gehe/ 27.10.12 EuRho	Menthol	11219216	1
Fagron	Menthol	11C01-N01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. .	Menthol	12020402	1
Caelo	Menthol	12020402	6
Caelo	Menthol	12020403	1
Großhandel	Menthol	12020403	1
Caesar/Noweda	Menthol	12020403	1
Caelo	Menthol	12020408	1
Caelo	Menthol	1202041	1
Caelo	Menthol	12020410	1
Caelo	Menthol	12020411	9
Gehe	Menthol	12020411	1
Euro OTC	Menthol	12020411	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. .	Menthol	12020411	1
Noweda	Menthol	1204036-01	1
Caelo	Menthol	1204036-01	1
Sanacorp	Menthol	1204036-01	1
Gehe	Menthol	1204036-01	1
Euro OTC	Menthol	120-4036-02	2
Euro OTC	Menthol	1204036-02	3
EuRho	Menthol	1204036-02	1
euRho	Menthol	1204036-02	1
Euro OTC	Menthol	1204036-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Menthol	1210017-01	1
Euro OTC	Menthol	1210017-02	12
Fagron	Menthol	1219-N10	1
Phönix	Menthol	12246204	1
Caelo	Menthol	12246204	1
Caelo	Menthol	12246205	12
Anzag 03.05.2013	Menthol	12246205	1
Caelo	Menthol	12246211	4
Caesar/Noweda	Menthol	12246211	1
Phoenix 15.04.2014	Menthol	12246211	1
v.d.l	Menthol		1
Fagron	Menthol	12Cos-N03	1
FARGON	Menthol	12c05-n03	1
Fagron	Menthol	12D23-N06	4
Fagron	Menthol	12I19-N10	2
Frey*Lau GmbH	Menthol	1305010-01	1
Caelo	Menthol	130501001	1
Euro OTC	Menthol	1305010-01	9
Sanacorp	Menthol	1305010-01	1
AHD	Menthol	1305010-01	1
EuRho	Menthol	1305010-01	1
Euro OTC	Menthol	130501002	1
Alliance Health 14.04..14	Menthol	1305010-02	1
Euro OTC	Menthol	1305010-02	6
Retest	Menthol	1305010-02	1
Europharm	Menthol	130501-01	1
Caelo	Menthol	13103802	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	13103901	1
Phönix 30.10.13	Menthol	13103901	1
Euro OTC	Menthol	1310J-01855	1
Caelo	Menthol	13159104	4
Caelo	Menthol	13159105	20
Phönix	Menthol	13159105	1
Caelo	Menthol	13159110	2
Caelo	Menthol	13377402	3
Caelo	Menthol	13377404	14
Caelo	Menthol	13377407	3
Caelo	Menthol	13377408	4
Caelo	Menthol	13377412	3
Gehe	Menthol	13377412	1
Caelo	Menthol	13377413	2
Gehe	Menthol	13D16-N09	1
Caelo	Menthol	13D16-N09	1
Fagron	Menthol	13D16-N090631/1300	1
Fagron	Menthol	13G09-N09	1
Fagron	Menthol	13G09-N090204/520	1
Fagron	Menthol	13016-N09	1
Euro OTC	Menthol	140302201	2
Euro OTC	Menthol	1403022-01	3
Caelo	Menthol	1403022-01	1
Euro OT	Menthol	1403022-01	1
Phoenix	Menthol	1403022-02	1
Euro OTC	Menthol	1403022-02	8
Euro OTC	Menthol	14030222-02	1
Euro OTC	Menthol	140322-01	1
Euro OTC	Menthol	1410004-01	16
Caelo	Menthol	1410004-01	2
Euro OTC	Menthol	141000401	1
Phönix Gotha	Menthol	1410004-01	1
Noweda	Menthol	1410004-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	1410004-02	1
Caelo	Menthol	14183008	4
Caelo	Menthol	14183011	1
Caelo	Menthol	14183014	4
Caelo	Menthol	14183012	2
Caelo	Menthol	14183017	3
Caelo	Menthol	14183020	1
Fagron	Menthol	14H29-M04	1
Euro OTC	Menthol	15020006-02	1
Euro OTC	Menthol	1502006	1
Euro OTC	Menthol	1502006-01	16
Euro OTC	Menthol	150200601	1
Caelo	Menthol	1507601	1
Caelo	Menthol	15076106	9
Fagron	Menthol	15076101	1
Caelo	Menthol	15076104	1
Caesar&Loretz,Phönix	Menthol	15076106	1
Caesar/Noweda	Menthol	15076111	2
Caelo	Menthol	15076215	1
Caelo	Menthol	15076115	1
Caelo	Menthol	15076219	1
Euro OTC	Menthol	1509045	2
Euro OTC	Menthol	1509045-01	2
Euro OTC	Menthol	1509045-02	8
Euro OTC	Menthol	150904502	1
Euro OTC	Menthol	1509045-03	8
Fagron	Menthol	1509045-03	1
Frey & Lau GmbH/Noweda	Menthol	1509045-03	2
Apo-ident	Menthol	1509045-03	1
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286205	2
Caelo	Menthol	15286212	1
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286207	1
Caelo	Menthol	15363804	8
Caelo	Menthol	15363805	6
Noweda	Menthol	15363809	1
phönix	Menthol	15363805	1
Caelo	Menthol	15363809	4
Sanacorp WE:02.09.16 ...	Menthol	15363809	1
Caelo	Menthol	15363810	6
WE:Sanacorp 03.11.2016 ...	Menthol	15363810	1
Caelo	Menthol	1536815	1
Euro OTC	Menthol	1603024-01	20
Euro OTC	Menthol	1603021-01	1
Caelo	Menthol	1603024-01	1
Caelo	Menthol	160719M	1
Euro OTC	Menthol	1608012-01	12
Euro OTC	Menthol	160801201	1
Caelo	Menthol	1608012-02	1
Euro OTC	Menthol	1608012-02	5
Euro OTC	Menthol	1608012-1	1
Gehe	Menthol	16095602	1
Euro OTC	Menthol	1608012-12	1
Ichthyol / Phoenix	Menthol	16095603	1
Caelo	Menthol	16095603	1
Caelo	Menthol	16095604	1
Caelo	Menthol	16095606	7
Caelo	Menthol	16095613	5
Caelo	Menthol	16095614	4
beyvers	Menthol	16095613	1
Finteler Apotheke	Menthol	16095614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	16095616	1
Caelo	Menthol	16095619	4
Caelo	Menthol	161202M/15076111	1
Fagron	Menthol	1616Q-01855	1
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	3
GEHE	Menthol	16L20-T04-044769	1
Euro OTC	Menthol	1701014-01	6
EuRho/Alliance	Menthol	1701014-01	1
Euro OTC	Menthol	1701014-02	5
Euro OTC	Menthol	170101402	2
Euro Ph. / Gehe	Menthol	1701014-02	1
Noweda	Menthol	1701014-02	1
Caelo	Menthol	1704211855	1
Euro OTC	Menthol	1705022-01	3
Gehe	Menthol	1705022-01	1
Caelo	Menthol	1705022-01	1
Euro OTC	Menthol	170502201	1
Caelo	Menthol	170822M/16095616	1
Caelo	Menthol	17188903	2
Noweda	Menthol	17188904	1
Caelo	Menthol	17188906	1
Euro OTC	Menthol	1802003-01	2
Caelo	Menthol	19051401	1
Caelo	Menthol	20200712-2	1
Caelo	Menthol	25041402	1
Caelo	Menthol	25051301	1
Euro OTC	Menthol	290601901	1
EuRho	Menthol	2910A-01855	1
Caelo	Menthol	29121103	1
Caelo	Menthol	3912A-01855	1
Fagron	Menthol	4611I-01855 (NP)	1
Caelo	Menthol	4810A-01855	1
Sanacorp	Menthol	6/AKD3	1
Caelo	Menthol	5315I-01855	1
Euro OTC	Menthol	696773	1
Euro OTC	Menthol	721123	2
Caelo	Menthol	72173258	1
Phoenix	Menthol	750137	1
Fagron	Menthol	778301	1
Euro OTC	Menthol	807862	2
Euro OTC	Menthol	858607	1
Sanacorp	Menthol		1
Euro OTC	Menthol	Ch1204036-02	1
Caelo	Menthol	IntCh311052	1
Euro OTC	Menthol	PM14	1
Caelo	Menthol	814A-01855	1
Caelo	Menthol	12246203	1
Frey+Lau GmbH, Gehe	Menthol	1305010-02	1
Sanacorp	Menthol	13103901	1
Caelo	Menthol	687711	1

- 81 232 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 654 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Menthol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	226	4	73 356
Typ B	0	422	78	169 318
Typ C	0	621	44	81 232

Die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	98,2609 % (> 96,9565 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	84,4000 % (> 83,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,3835 % (> 92,9323 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21443	21932	2,37	89,41
21601	21932	2,89	88,46
21932	21932	0,00	96,62
22657	22657	0,00	96,03
22825	22825	0,00	84,30
23596	22825	2,07	82,19

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mepivacainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20710-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mepivacainhydrochlorid; Mepivacaini hydrochloridum; Mepivacainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Mepivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mepivacainhydroc. ...	12A20-N12	20710	40	1401555
Fagron	Mepivacainhydroc. ...	13L04-B07-297077	21672	40	AR-15-FG-007876-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13L04-B07-297077	21672 [†]	20
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01-322906	23212	40

- 169 758 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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

[†]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.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12E31-B40-305570	1
Caelo	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12F20-N07	1

- 81 892 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mepivacainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	60	0	169 758
Typ C	0	4	1	81 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20710	20710	0,00	25,09
21672	21672	0,00	26,58

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mesalazin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21772-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mesalazin; 5-Aminosalicylsäure; Mesalazinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Mesalazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21772	40	AR-15-FG-011819-01
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21887	40	20140923
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356	40	20150827

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mesalazin	1602005	22518	40	20160218*
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	22925	40	20160218
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	22929	40	20161128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 164 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.
- 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
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21772 [†]	20
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21887 [†]	20
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356 [†]	20
Euro OTC	Mesalazin	1611019	22872	40
Fagron	Mesalazin	17A17-B03-336444	23934	40
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	entfällt	24

*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*

- 169 654 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 7 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	1
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	2
Euro OTC	Mesalazin	1602005-02	3
Fagron	Mesalazin	16128-B02-327679	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mesalazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mesalazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	164	0	169 654
Typ C	0	7	0	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,3415 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	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
21772	21772	0,00	70,30
21887	21772	6,55	65,60
22356	22518	6,55	60,68
22518	22518	0,00	58,66
22925	22518	8,50	63,15
22929	22518	9,52	65,72

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Metamizol-Natrium-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22634-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metamizol-Natrium-Monohydrat; Metamizolum natricum monohydricum; Novaminsulfon

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	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 *Metamizol-Natrium-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metamizol-Natriu...	161610	22634	40	20160714*
Caelo	Metamizol-Natriu...	15362816	22666	40	20151106

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.
- 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	Metamizol-Natrium-Monohydrat	15362815	22726	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	161610	23313	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	170584	23924	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metamizol-Natrium-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	108	12	169 698
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,0000 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22634	22634	0,00	46,37
22666	22634	16,89	42,73

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Methacholiniumchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20733-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methacholiniumchlorid; Methacholinchlorid; Methacholinii chloridum; Methacholinium chloratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methacholiniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methacholiniumch...	12F01-N04	20733	60	1403251
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21251	40	20130827
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21592	40	20130827

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methacholiniumch...	162293	22635	40	20160815*
Caelo	Methacholiniumch...	16229304	22661	40	20160815
Caelo	Methacholiniumch...	16229301	22662	40	20160815
Fagron	Methacholiniumch...	16L20-B01-329966	22976	40	20170123
Fagron	Methacholiniumch...	16L20-B01-329968	22977	40	20170123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 246 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 620 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.
- 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	Methacholiniumchlorid	13260302	21420	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21590	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592 [†]	20
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23624	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	24287	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592SI	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	162293	22635SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229304	22661SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229301	22662SI	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329966	22976SI	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	22977SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049SI	40

- 169 198 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 19 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methacholiniumchlorid	13/13-N03	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	10031504	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14K20-B03-300973	2
anzag 18.12.14 25,19	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296209	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296210	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14D15-B05	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	135000B	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296211	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315523	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315831	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-317183	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	24061503	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	312160	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13G10-N05	2

- 81 878 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 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 *Methacholiniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methacholiniumchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	73 246
Typ B	0	618	2	169 198
Typ C	0	18	1	81 878

Die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,6774 % (> 99,1935 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20733	20733	0,00	78,69
21251	20733	6,82	81,84
21592	20733	7,16	73,00
22635	22635	0,00	92,25
22661	20733	9,70	85,91
22662	22635	6,85	91,94
22976	20733	4,82	74,40
22977	20733	8,51	85,04

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methionin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20971-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methionin; DL-Methionin; L-Methionin; Methioninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methionin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methionin	12K01-N03	20971	40	1402432
Euro OTC	Methionin	L1404041-01	21751	40	20140508
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	21786	40	20140108

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methionin	1602012	22368	40	20160219*
Caelo	Methionin	15404102	22727	40	AR-17-FG-000285-02
Caelo	Methionin	16274007	23258	40	20161014

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.
- 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
Fagron	Methionin	11H05-N01	20421	40
Euro OTC	Methionin	L1404041-01	21751 [†]	20
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	21786 [†]	20
Euro OTC	Methionin	1602012	22368 [†]	20
Euro OTC	Methionin	1609024	22787	40
Euro OTC	Methionin	1703042	23126	40
Euro OTC	Methionin	1710008	23777	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

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methionin	13L19-B36	2
Fagron	Methionin	15A15-B08-307753	1
Fagron	Methionin	14G31-B02-297517	1
Euro OTC	Methionin	L1505001-01	1
dr.behr	Methionin	WE14020068-02	1
Fagron	Methionin	12G27-N01	1
Fagron	Methionin	12K01-N03	2
Fagron	Methionin	12D27-N06	1
Fagron	Methionin	13G09-N02	1
Fagron	Methionin	8116020107	1
Euro OTC	Methionin	1602012-01	1

- 81 884 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	220	0	169 598
Typ C	0	13	0	81 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20971	20971	0,00	57,92
21751	22368	3,12	56,23
21786	22368	3,26	56,64
22368	22368	0,00	55,10
22727	22727	0,00	55,76
23258	22727	5,92	54,58

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methoxsalen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20233-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methoxsalen; Ammoidin; Methoxsalenum; Xanthotoxin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methoxsalen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555	40	20130805
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862	40	20150706*
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785	40	20160913*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165	40	20151124
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167	40	20160415
Caelo	Methoxsalen	170781	23346	40	20170427*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 550 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.
- 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
Euro OTC	Methoxsalen	2909040-02	20233	40
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	20543	40
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555 [†]	20
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862 [†]	20
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166	40
Caelo	Methoxsalen	170781	23333	40
Euro OTC	Methoxsalen	1802021	24070	40
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555SI	55

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862SI	45
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785SI	34
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165SI	30
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166SI	33
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167SI	37
Caelo	Methoxsalen	170781	23333SI	40
Caelo	Methoxsalen	170781	23346SI	36

- 169 268 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 134 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 59 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methoxsalen	1503009-01	5
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-01	13
Caelo	Methoxsalen	1136428	1
Caelo	Methoxsalen	11376420	2
Caelo	Methoxsalen	11376428	1
Caelo	Methoxsalen	11376433	1
Caelo	Methoxsalen	11376435	1
Audor Pharma	Methoxsalen	1203009M	1
Fagron	Methoxsalen	12E02-N05	2
PHOENIX 18.02.14	Methoxsalen	1306041-01	2
Euro OTC	Methoxsalen	1306041-01	2
Caelo	Methoxsalen	1409003-01	5
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-01	4
Caelo	Methoxsalen	1409003-02	1
Euro OTC	Methoxsalen	140900302	1
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-02	2
Noweda	Methoxsalen	140900302	1
Fagron	Methoxsalen	14f06-b05-296500	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296500	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296501	2
Caelo	Methoxsalen	14F06-B05-296501	1
Phoenix	Methoxsalen	14F06-B05-296502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-301978	1
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-01	10
Euro OTC	Methoxsalen	150300901	2
Euroo	Methoxsalen	1503009-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-02	4
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-02	5
Caelo	Methoxsalen	15099802	1
Herbal Creations/Caesar...	Methoxsalen	15244203	1
Caelo	Methoxsalen	15244204	3
Herbal Creations/Caesar...	Methoxsalen	15244205	1
Caelo	Methoxsalen	15244205	2
Herbal creations/Caesar...	Methoxsalen	15244208	1
Caelo	Methoxsalen	15244209	1
Herbal creations/Caesar...	Methoxsalen	15244212	1
Audor Pharma	Methoxsalen	15244213	1
Caelo	Methoxsalen	15244216	1
Fagron	Methoxsalen	15C10-B99-306266	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-309644	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-318166	2
Caelo	Methoxsalen	16/079/M	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	160801902	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-02	1
Herbal creations/Caesar...	Methoxsalen	16103002	1
Sanacorp	Methoxsalen	1AKD6	1
Fagron	Methoxsalen	2111A-03262	2
Audor Pharma	Methoxsalen	AP15244213M	4
Audor Pharma	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	1
Euro OTC	Methoxsalen	1104010-01	1
EuRho	Methoxsalen	1104010-01	1
Phönix 13.05.2013	Methoxsalen	11376401	2
Phönix/Maros	Methoxsalen	11376408	2
Caelo	Methoxsalen	11376413	2
Noweda	Methoxsalen	11D07-N16	2
Fagron	Methoxsalen	11D07-N16	1
Fagron	Methoxsalen	11f21-n02	1
Euro OTC	Methoxsalen	1203009-01	1
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	1
Euro OTC	Methoxsalen	1209015-01	3
Say Phytoceut. Ltd	Methoxsalen	1209015-01	4
Euro OTC	Methoxsalen	120901501	1
Fagron	Methoxsalen	12G02-N14	1
Fagron	Methoxsalen	13A10N06	1
Caelo	Methoxsalen	13c13-n06	1
Nachprüfung	Methoxsalen	4211Q-03262	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP1011024-01M	1
Fagron	Methoxsalen		1
Fagron	Methoxsalen	MS01/13-14	1

- 81 763 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 773 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methorsalen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methorsalen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 346
Typ B	0	473	77	169 268
Typ C	0	133	1	81 763

Die Substanz/Substanzgruppe *Methorsalen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	86,0000 % (> 85,4545 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,2537 % (> 97,0149 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21555	21862	5,20	84,91
21862	21862	0,00	85,77
22785	22785	0,00	83,63
23165	22785	6,18	80,53
23167	22785	7,62	80,07
23346	23346	0,00	78,92

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20345-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas; Methylum parahydroxybenzoicum; Nipagin®
M

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	11090034	20693	40	20110428
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1205025-01	20697	40	20120601
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1601037	22305	40	20160119*
Fagron	Methyl-4-hydroxy...	14L30-T01-018345	23223	40	20150309

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- 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
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10039706	20134	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	09344712	20345	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	20505	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	21439	60
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037	22305 [†]	20
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	23216	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	171581	23317	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005	23703	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009	24148	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	181769	24223	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169418 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 227 Spektren von 138 *Apo-Ident*-Kunden aus 89 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 87 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	6091402	1
EuRho	Methyl-4-hydroxybenzoat	110403101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12081502	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	7
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268802	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	9
Sanacorp E.K :2,76 - ...	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268819	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-02	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	140600501	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1406005-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120208	5
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1502009-01	7
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063802	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	7
Caesar/Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063813	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063818	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	2
PHÖNIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	3
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-01	10
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-02	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15222203	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	12
Sanacorp	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444911	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444916	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256103	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	2AKD3	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	413051/1	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4312I-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01930	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	6112/01142814	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	812I-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	9011303	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat		2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10039706	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1009022-01	2
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat	100912PML01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10113609	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1108211930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	110900029	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090003	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090020	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	3
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1110033-01	1
Post-Apotheke	Methyl-4-hydroxybenzoat	1110033-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	111003301	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	10
Anzag	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345120	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12042202	1
phönix,13.12.2012	Methyl-4-hydroxybenzoat	1205025-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	4
Bombastus	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251605	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251611	1
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
Phönix 14.01.2014	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
PHOENIX am 15.01.2014	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1251624	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12H02-N08	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18-N01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13081308	1
Caesar&loretz,Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13B25-N03	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13E27-N09	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	172620	1
Anzag/	Methyl-4-hydroxybenzoat	201111251	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	20111125-1	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2606022	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	290114PML01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120210	1
Sanacorp, 12.08.2016, 4...	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090002	2
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090021	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18N01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251619	2
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	21022111/1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268815	1
Dorfmeister	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	120502501	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1225164	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	10113607	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090010	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	1
phönix 4.12.2013	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011/01	1

- 81 670 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 746 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	390	10	169 418
Typ C	0	222	5	81 670

Die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,5000 % (> 96,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,7974 % (> 96,4758 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20693	22305	7,39	47,06
20697	22305	6,76	46,94
22305	22305	0,00	46,55
23223	22305	8,16	46,20

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcellulosen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20705-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hypromellose 4000; Hypromellose E4M Prem; Hypromellosum E4M Prem; Methocel E4M®; Methylcellulose; Methylcellulose A4C Prem; Methylcellulose Typ 400; Methylcellulosum; Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem; Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methylcellulosen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	20705	40	1402447

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20919	40	1402056
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570	40	20130517
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	21702	30	20141217
Caelo	Methylcellulose	160602	22457	40	20160323*
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	22609	40	20150727

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 356 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 369 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 335 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- 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
Fagron	Hypromellose 4000	11A27-N27	20222	40
Caelo	Methylcellulose	10247609	20225	40
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20931	40
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570 [†]	20
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	21702 [†]	15
Caelo	Methylcellulose	160602	22457 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hypromellose 4000	162244	22757	40
Fagron	Methylcellulose	15H04-B07-331291	23224	40
Caelo	Hypromellose 4000	171150	23284	40
Caelo	Methylcellulose	171704	23627	40

- 169483 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 874 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 293 Spektren von 160 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 116 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hypromellose 4000	12239502	1
Euro OTC	Hypromellose 4000	1306022-02	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155004	10
Fagron	Hypromellose 4000	13D03-N03	7
Fagron	Hypromellose 4000	13E02-B03-290531	3
Fagron	Hypromellose 4000	13H09-N04	11
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	1
Caelo	Hypromellose 4000	14338802	1
Caelo	Hypromellose 4000	14338803	1
Caelo	Hypromellose 4000	1438801	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	6
DOW Chemical Company Mi...	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Phönix Gotha	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	4
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296851	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302118	5
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05	1
Caelo	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	6
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-310845	2
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	5
Caelo	Hypromellose 4000	16224401	6
Caelo	Hypromellose 4000	16224403	5

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	Hypromellose 4000	16224407	2
Caelo	Hypromellose 4000	16224409	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16B07	1
FRAGON/Poenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-18276	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318531	6
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-323114	1
Fagron	Hypromellose 4000	16H23-B02-332066	4
Caelo	Hypromellose 4000	17115005	2
Caelo	Hypromellose 4000	180215H/17115004	1
Fagron	Hypromellose 4000	1K01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	700182-0001	1
Fagron	Hypromellose 4000	11H26-N01	1
Kehr	Hypromellose 4000	12098704	1
Caelo	Hypromellose 4000	12098702	1
Caelo	Hypromellose 4000	12215504	2
Fagron	Hypromellose 4000	12A30-N02	3
Fagron	Hypromellose 4000	12E02-N03	3
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	2
Caelo	Hypromellose 4000	13100304	3
Caelo	Hypromellose 4000	13155005	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03N03	1
Noweda	Hypromellose 4000	1315505	1
Fagron	Hypromellose 4000	1J31012N11	3
Caelo	Hypromellose 4000	ZH19012N12	2
Fagron	Hypromellose 4000	ZH19012N12	2
Fagron	Hypromellose 4000	10G09-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13E02-B03-290532	1
Caelo	Methylcellulose	5081404	1
Fagron	Methylcellulose	12H06-N06	2
Caelo	Methylcellulose	12L05-N03	1
Caelo	Methylcellulose	13130109	5
Caelo	Methylcellulose	13130115	6
Fagron	Methylcellulose	131301(09)	1
Fagron	Methylcellulose	13/26-N04	1
Caelo	Methylcellulose	13130104	5
Caelo	Methylcellulose	13130121	3
Caelo	Methylcellulose	14197502	5
Fagron	Methylcellulose	13E02-B03-290531	1
Vdl nachliefer; 2.7.15;...	Methylcellulose	14197502	1
Caelo	Methylcellulose	14197513	1
Caelo	Methylcellulose	14197514	7
Caelo	Methylcellulose	15179602	10
Euro OTC	Methylcellulose	15179602	1
Caelo	Methylcellulose	15179605	7
Fagron	Methylcellulose	15G08B14314845	1
Caelo	Methylcellulose	16060202	1
Caelo	Methylcellulose	16060206	7
Caelo	Methylcellulose	16060210	5
Caelo	Methylcellulose	16284006	2
Caelo	Methylcellulose	16284003	1
Caelo	Methylcellulose	1628404	1
Caelo	Methylcellulose	12044931	2
Caelo	Methylcellulose	13021401	1
Caelo	Methylcellulose	13130102	1
Caelo	Methylcellulose	20021401	1
Caelo	Methylcellulose	10247604	1
Euro OTC	Methylcellulose	10247609	1
Caelo	Methylcellulose	11127303	1
Caelo	Methylcellulose	11127314	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylcellulose	11G15-N08	1
Caelo	Methylcellulose	12044903	3
Caelo	Methylcellulose	12044907	2
Caelo	Methylcellulose	12044917	1
Caelo	Methylcellulose	12044922	3
Caelo	Methylcellulose	12044918	2
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	12044922	1
Caelo	Methylcellulose	12044927	6
Euro OTC	Methylcellulose	12044927	1
Nachprüfung 2609	Hypromellose 4000	11H26-N01	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11	3
Gehe	Hypromellose 4000	14G02-B11	1
Fagron	Hypromellose 4000	14g02-b11-302118	2
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302119	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302121	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Jenne	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Holdermann	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08B14314185	2
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-314845	1
Phönix	Hypromellose 4000	16224403	1
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318276	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B-16-B07-321327	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321328	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321579	1
Fagron	Hypromellose 4000	3G08012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Caelo	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Gehe / 26.10.12 Fragon	Hypromellose 4000	9D30-N05	1
Gehe	Hypromellose 4000	11D15-N06	1
Anzag am 03.05.2012	Hypromellose 4000	11H26-N01	1
Fagron	Hypromellose 4000	12D03-N03	1
Gehe	Hypromellose 4000	12E02-N03	1
anzag, 21.11.2012	Hypromellose 4000	12E02-N03	3
Fagron	Hypromellose 4000	12H20-N05	1
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155002	1
Caelo	Hypromellose 4000	13D03-N03	1
Caelo	Hypromellose 4000	13d03-n03	1
Alliance Health 27.12.2...	Hypromellose 4000	13D03-N03	1
Phoenix	Hypromellose 4000	13E02-B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13h09-m04	1
Phonix	Hypromellose 4000	13H09-N04	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03	1
Gatt-Koller / Phoenix	Hypromellose 4000	14C05-B03-291647	2
Phoenix	Hypromellose 4000	14c05-b03-294708	1
Fagron	Hypromellose 4000	1A01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	20110612-2	1
Fagron	Hypromellose 4000	YI16012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	13H08-N04	2
Fagron	Hypromellose 4000	14c05-B03-294708	1
Caelo	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294711	1
Fagron	Hypromellose 4000	2H12012N12	1

- 81 604 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 716 Chargen von 708 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcellulosen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	230	0	73 356
Typ B	0	334	1	169 483
Typ C	0	279	14	81 604

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,7015 % (> 98,8060 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,2218 % (> 94,1980 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20705	20705	0,00	28,68
20919	20919	0,00	45,36
21570	20705	10,80	30,17
21702	20919	7,02	50,45
22457	22457	0,00	35,95
22609	20705	11,44	40,61

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcobalamin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20743-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylcobalamin; Mecobalamin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methylcobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	20743	40	1402501
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	21721	40	8778
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	22234	40	20151201*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	22239	40	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	22379	40	20160209*
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006	24072	40	20180420*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*.
- 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
Hebei Welcome Pharmaceu...	Methylcobalamin	03090510	20438	40
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	21721 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	22234 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	22239 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	22379 [†]	20
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031	23885	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B*

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1409017-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1310014-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	Ch1207019-01	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcobalamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	107	53	169 658
Typ C	0	5	2	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	66,8750 % (> 65,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20743	20743	0,00	29,52
21721	21721	0,00	20,56
22234	22234	0,00	29,16
22239	22239	0,00	30,69
22379	22379	0,00	25,76
24072	24072	0,00	22,42

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylprednisolon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20953-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylprednisolon; Methylprednisolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Methylprednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylprednisolon	13G19-N05	20953	40	1402438
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275	30	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354	30	20151026
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275SI	30	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI	30	20151026

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 250 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.
- 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
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	20650	40
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275 [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354 [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15L15-B01-321887	23229	40
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05-345742	23997	40
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275SI [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI [†]	15
Fagron	Methylprednisolon	15L15-B01-321887	23229SI	30
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05-345742	23997SI	40

- 169 568 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 *Methylprednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylprednisolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	249	1	169 568
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,6000 % (> 98,4000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20953	20953	0,00	28,58
22275	22275	0,00	31,00
22354	22275	3,07	31,42

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metoprololtartrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21753-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Metoprololtartrat; Metoprololi tartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Metoprololtartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	21753	40	AR-15-FG-006635-01
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	21805	40	20140430
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22944	40	20160627

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 183 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.
- 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
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	21753 [†]	20
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	21805 [†]	20
Inresa	Metoprololtartrat	405005RIIC/29082016	22908	40
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22927	40
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22943	40
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	entfällt	23

- 169 635 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Antares	Metoprololtartrat	1014Q-07308	1
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-325535	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-340197	1
Inresa	Metoprololtartrat	4050005RIIB	1
Inresa	Metoprololtartrat	504005RIIC/29082016	1
Th. Geyer	Metoprololtartrat	56392-17-7	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP00117MT	1
Andor	Metoprololtartrat	APMTP0117MT	1
Sigma-Aldrich GmbH	Metoprololtartrat	LRAA6905	4
Sigma Adrich/Alliance H.	Metoprololtartrat	PHR1076	1

- 81 884 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 823 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoprololtartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	183	0	169 635
Typ C	0	10	3	81 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,7213 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21753	21753	0,00	57,23
21805	21753	2,65	56,09
22944	21753	12,96	64,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metronidazol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20001-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Metronidazol; Metronidazolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Metronidazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	12110410	20857	40	20120515
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	21212	40	20130516
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	21213	40	20130627

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	13095007	21356	40	20130426
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881	40	20150819*
Caelo	Metronidazol	160892	22472	40	20160413*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 490 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metronidazol	81604189	20001	30
Caelo	Metronidazol	13095005	21214	40
Caelo	Metronidazol	13095007	21360	40
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881 [†]	20
Caelo	Metronidazol	160892	22472 [†]	20
Euro OTC	Metronidazol	1609028	22751	40
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	22835	40
Euro OTC	Metronidazol	1612013	22917	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1701039	23132	40
Euro OTC	Metronidazol	1707008	23542	30
Euro OTC	Metronidazol	1706022	23550	30
Caelo	Metronidazol	172905	23808	40
Euro OTC	Metronidazol	1802007	23946	40
Euro OTC	Metronidazol	1807039	24203	40

- 169 328 Spektren aus insgesamt 3649 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1694 Spektren von 391 *Apo-Ident*-Kunden aus 423 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 412 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1307042-01	7
Fagron	Metronidazol	1220141155F	2
Caelo	Metronidazol	2022015B	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151015	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151515	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03154015	1
Caelo	Metronidazol	7031401	1
Caelo	Metronidazol	7071405	1
Caelo	Metronidazol	9715621	1
Euro OTC	Metronidazol	10800401	1
Caelo	Metronidazol	11F15-N07	1
Caelo	Metronidazol	113214021	1
Caelo	Metronidazol	12081507	1
Caelo	Metronidazol	12091403	1
Euro OTC	Metronidazol	121001-02	3
Euro OTC	Metronidazol	121030-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-02	17
Corden Pharma	Metronidazol	1212001-02	2
Gehe am 04.02.14	Metronidazol	1212030-01	2
Caelo	Metronidazol	1212030-01	2
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	8
Dorfmeister	Metronidazol	1212030-02	1
Caelo	Metronidazol	1212030-21	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	12339521	1
Noweda	Metronidazol	12339519	1
Fagron	Metronidazol	12A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	12f15-n04	1
Fagron	Metronidazol	12G04-N15	19
Fagron	Metronidazol	12L17-N11	16
Fagron	Metronidazol	12L17-N16	3
Fagron	Metronidazol	13/21-N7	2
Fagron	Metronidazol	13/21-N07	2
Caelo	Metronidazol	13041503	1
Euro OTC	Metronidazol	13070002-02	1
Caelo	Metronidazol	1307002	1
Euro OTC	Metronidazol	1307002-01	9
GEHE 11.06.2014	Metronidazol	1307002-01	1
Gehe	Metronidazol	1307002-01	1
EuRho/Phönix	Metronidazol	1307002-01	1
Kuerzel	Metronidazol	1307002-02	1
Gehe	Metronidazol	1307002-02	1
Caelo	Metronidazol	1307002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1307002-02	1
Fagron	Metronidazol	1307042	1
Caelo	Metronidazol	1307042-01	1
Alliance Health 20.05.2. ...	Metronidazol	1307042-01	2
Euro OTC	Metronidazol	1307042-02	8
Caelo	Metronidazol	13095002	8
Sanacorp	Metronidazol	13095002	1
Fagron	Metronidazol	13095002	1
Caelo	Metronidazol	13095003	16
Caelo/Sanacorp	Metronidazol	13095003	1
Caelo	Metronidazol	13095004	13
Caelo	Metronidazol	13095005	8
Ichthyol Gesellschaft	Metronidazol	13095005	1
Caelo	Metronidazol	13095006	8
Anzag 21.10.14 EK 2.85	Metronidazol	13095007	1
Caelo	Metronidazol	13095007	9
Caelo	Metronidazol	13095011	3
Caelo	Metronidazol	13095012	13
Noweda	Metronidazol	13095012	1
Caelo	Metronidazol	13095013	13
AHD 22.09.14 EK 4,52	Metronidazol	13095013	1
Caesar & Lorenz	Metronidazol	13095013	1
Caelo	Metronidazol	13095017	8
Caelo	Metronidazol	13095018	6
Caelo	Metronidazol	13095019	8
Caelo	Metronidazol	13095020	7
Caelo	Metronidazol	13214001	15
VDL 07.11.14	Metronidazol	13214001	1
Caelo	Metronidazol	13214002	21
Caelo	Metronidazol	132140022	1
Caelo	Metronidazol	13214003	13
Caelo	Metronidazol	13214009	6
Sanacorp 02.03.15	Metronidazol	13214009	1
Caelo	Metronidazol	13214010	6
Euro OTC	Metronidazol	13214010	1
Caelo	Metronidazol	13214012	5
Caelo	Metronidazol	13214011	1
Caelo	Metronidazol	13214013	1
Caelo	Metronidazol	13214014	9
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Metronidazol	13214013	1
Caelo	Metronidazol	13214015	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	13214016	2
Caelo	Metronidazol	13214017	5
Phönix	Metronidazol	13214017	1
Phönix Gotha	Metronidazol	13214017	1
Noweda/Wepa	Metronidazol	13214017	1
Caelo	Metronidazol	13214018	5
Bombastus	Metronidazol	13214018	1
Caelo	Metronidazol	13214019	8
Caelo	Metronidazol	13214024	3
Caelo	Metronidazol	13214021	1
Caelo	Metronidazol	13214025	7
Noweda	Metronidazol	13214025	1
Caelo	Metronidazol	13214029	8
Anzag/Henry Lamotte	Metronidazol	13214029	1
Caelo	Metronidazol	1321409	1
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	4
Fagron	Metronidazol	13I10-N03	3
Fagron	Metronidazol	13J21-N07	37
Fagron	Metronidazol	13J21N07	3
Fagron	Metronidazol	13j21-n07	3
Caelo	Metronidazol	13J21-N07	1
EuRho	Metronidazol	1406010-01	1
Fagron	Metronidazol	13j21-N07	1
Euro OTC	Metronidazol	1406010-01	21
Euro OTC	Metronidazol	140601001	2
Pphoenix goettin	Metronidazol	1406010-01	1
Eurho	Metronidazol	1406010-01	1
Eurimpharm	Metronidazol	140601001	1
Euro OTC	Metronidazol		1
Euro OTC	Metronidazol	1407003	1
Euro OTC	Metronidazol	1407003-01	8
Euro OTC	Metronidazol	140700301	1
Noweda	Metronidazol	1407003-01	2
Euro OTC	Metronidazol	140700302	2
Euro OTC	Metronidazol	1407003-02	6
Euro OTC	Metronidazol	140703-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016-01	13
Caelo	Metronidazol	1412016-01	4
Euro OTC	Metronidazol	141201601	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016-02	21
Caelo	Metronidazol	1412016-02	1
Fagron	Metronidazol	1414-B02-291237	1
Fagron	Metronidazol	141C14-B02-296437	1
Farchemia Srl/Sanacorp	Metronidazol	146010-01	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291230	1
Caelo	Metronidazol	14b27-b31-291230	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291234	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291235	1
Fagron	Metronidazol	14B-B02-291275	1
Fagron	Metronidazol	14C14B02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14C14-802-291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01	1
Fagron	Metronidazol	14c14-B01-295545	1
Caelo	Metronidazol	14c14-b01-295545	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-306363	4
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-295548	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-309058	2
Fagron	Metronidazol	14C14B02	3
Fagron	Metronidazol	14C14-B02	6
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-21238	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291237	9
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-2911239	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291237	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291238	2
Fargon	Metronidazol	14c14-b02-291238	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291239	8
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291239	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291239	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291241	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291275	6
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291275	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291276	3
anzag	Metronidazol	14C14-B02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14c14b02291276	1
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291276	2
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291276	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-295603	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-296437	8
Fagron	Metronidazol	14-C14-B02-296437	1
Bombastus	Metronidazol	14C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-300182	3
Gehe01/2018	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-Bo2-291276	1
Fagron	Metronidazol		1
Euro OTC	Metronidazol	1503004-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-01	9
Euro OTC	Metronidazol	150502401	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-02	4
Euro OTC	Metronidazol	150502402	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-01	19
Euro OTC	Metronidazol	1505024-03	2
Noweda	Metronidazol	1505024-03	1
Caelo	Metronidazol	1508004-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-02	9
Euro/ Sanacorp	Metronidazol	150800402	1
Caelo	Metronidazol	1508004-02	1
Euro OTC	Metronidazol	150804-01	1
Caelo	Metronidazol	1521503	1
Caelo	Metronidazol	15215103	4
Caelo	Metronidazol	15215104	7
Caelo	Metronidazol	15215105	2
Caelo	Metronidazol	15215106	5
Caelo	Metronidazol	15215107	1
Caelo	Metronidazol	15215108	8
Caelo	Metronidazol	1523006	1
Caelo	Metronidazol	1523013	1
Caelo	Metronidazol	1523017	2
Caelo	Metronidazol	15253001	10
Caelo	Metronidazol	1523026	1
Caelo	Metronidazol	15253002	3
Caelo	Metronidazol	15253003	8
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Metronidazol	15253003	1
Gehe	Metronidazol	15253003	1
Caelo	Metronidazol	15253004	11
Caelo	Metronidazol	15253005	2
Caelo	Metronidazol	15253006	7
Caelo	Metronidazol	15253007	10
Caelo	Metronidazol	15253007	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	15253011	10
Caelo	Metronidazol	15253013	9
Caelo	Metronidazol	15253015	11
Caelo	Metronidazol	15253016	8
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Metronidazol	15253016	1
Caelo	Metronidazol	15253017	11
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	15253017	1
Caelo	Metronidazol	15253018	5
Phönix	Metronidazol	15253018	1
Caelo	Metronidazol	15253019	2
Caelo	Metronidazol	15253020	7
Caelo	Metronidazol	15253021	5
Caelo	Metronidazol	15253022	1
Caelo	Metronidazol	15253024	8
Caelo	Metronidazol	15253026	13
phönix	Metronidazol	15253026	1
Caelo	Metronidazol	15253027	10
Euro OTC	Metronidazol	15253027	1
Phoenix 12.10.2016 6,63EUR	Metronidazol	15253027	1
Caelo	Metronidazol	15253028	7
Caelo	Metronidazol	15253029	2
sanacorp, 9,51EUR, 14.09...	Metronidazol	15253029	1
Bombastus	Metronidazol	15253032	1
Farchemia S.R.L./ Caesa...	Metronidazol	15253032	1
Caelo	Metronidazol	15253032	5
GEHE	Metronidazol	15253032	1
Caelo	Metronidazol	15253033	4
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303293	7
Fagron	Metronidazol	15A20-B07	2
Euro OTC	Metronidazol	15a20-b07-303294	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303295	2
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294Mg	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303297	1
Sanacorp 27.10.15	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303298	7
Fagron	Metronidazol	15a20b07303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308196	4
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308196	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308525	6
Fischer/Gehe	Metronidazol	15A20-B07-308525	1
Fagron	Metronidazol	15A20B07308525	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308791	3
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308791	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312057	4
Fagron	Metronidazol	15A20-B07312057	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312225	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-31225	1
Fagron	Metronidazol	15A20Bo7308196	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326150	3
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326152	2
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326154	1
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326155	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326155	3
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329167	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329168	3
Fagron	Metronidazol	16/19-b04-329168	1
Fagron	Metronidazol	16/19bo4326155	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	16056235	1
Caelo	Metronidazol	16089123	1
Phoenix	Metronidazol	16089201	1
Caelo	Metronidazol	16089201	3
Caelo	Metronidazol	16089202	7
Caelo	Metronidazol	16089209	5
Caelo	Metronidazol	16089212	13
Phönix	Metronidazol	16089212	1
AHD 03.02.17	Metronidazol	16089212	1
Caelo	Metronidazol	16089213	9
Caelo	Metronidazol	16089215	10
hochhaus-Apotheke	Metronidazol	16089215	1
Caelo	Metronidazol	16089216	4
GEHE	Metronidazol	16089216	1
Caelo	Metronidazol	16089217	2
Caelo	Metronidazol	16089218	6
Caelo	Metronidazol	16089219	6
Caelo	Metronidazol	16089220	8
Caelo	Metronidazol	16089221	3
Caelo	Metronidazol	16089222	3
Caelo	Metronidazol	16089223	3
Apotheke an der Bornhei...	Metronidazol	16089223	1
Caelo	Metronidazol	16089224	3
Ebert-Jacobi	Metronidazol	16089224	1
Caelo	Metronidazol	16089225	1
Caeolo/Phönix	Metronidazol	16089228	1
Caelo	Metronidazol	16089228	2
Caelo	Metronidazol	16089229	1
GEHE	Metronidazol	16089229	1
Fagron	Metronidazol	16089235	1
Caelo	Metronidazol	16089235	1
Euro/Sanacorp	Metronidazol	1609028	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028-01	11
Caelo	Metronidazol	160902801	1
EURO / Sanacorp	Metronidazol	160902801	1
Farchemia S. r. l.	Metronidazol	1609028-01	1
Caelo	Metronidazol	1609028-01	4
Farchemia/Phönix	Metronidazol	1609028-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028-02	4
Euro OTC	Metronidazol	1612013-01	4
Caelo	Metronidazol	161201301	1
Fagron	Metronidazol	1619b04326155	1
Caelo	Metronidazol	1619-b04-326150	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04	6
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326151	2
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	3
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Frago/Noweda	Metronidazol	16I19-B04-329163	1
Fagron	Metronidazol	16J19-B04-326151	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	17/19-304-329168	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329165	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039-01	8
EuRho	Metronidazol	1701039-01	1
Caelo	Metronidazol	17058001	3
Caelo	Metronidazol	17058002	2
Sanacorp	Metronidazol	17058002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	17058003	1
Phönix	Metronidazol	17058003	1
Caelo	Metronidazol	17058004	2
Noweda	Metronidazol	17058005	2
Caelo	Metronidazol	17058005	4
Caelo	Metronidazol	17058010	2
Caelo	Metronidazol	17058011	1
Caelo	Metronidazol	17058012	2
Noweda	Metronidazol	17058013	1
Caelo	Metronidazol	170580123	1
Caelo	Metronidazol	17058013	5
GEHE	Metronidazol	17058013	1
Noweda	Metronidazol	17058014	1
Caelo	Metronidazol	17058014	1
GEHE	Metronidazol	17058015	1
Phönix	Metronidazol	17058016	1
Caelo	Metronidazol	17058016	4
Caelo	Metronidazol	17058017	3
Caelo	Metronidazol	17058018	2
Caelo	Metronidazol	17058019	2
Caelo	Metronidazol	17058026	2
17270001	Metronidazol	17058026	1
Sanacorp	Metronidazol	1707008-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1707008-01	2
Euro OTC	Metronidazol	171039-01	1
Fagron	Metronidazol	172939-B01-295547	1
Caelo	Metronidazol	17290506	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346275	1
Caelo	Metronidazol	18026401	1
Caelo	Metronidazol	18071401	1
EuRho/Noweda	Metronidazol	180601M1706022-01	1
Euro OTC	Metronidazol	20120974	1
Fagron	Metronidazol	20130906F	4
Fagron	Metronidazol	19119-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	20140131f	1
Fagron	Metronidazol	20140131F	3
Caelo	Metronidazol	23011504	1
Caelo	Metronidazol	27092014A	1
Euro OTC	Metronidazol	300915ME	1
Fagron	Metronidazol	3095007	1
Gatt-Koller	Metronidazol	3728/11162017	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD18	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD4	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD6	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD7	1
Caelo	Metronidazol	41/AKD16	1
Fagron	Metronidazol	605021726	2
Fagron	Metronidazol	606/10072017	1
Gatt-Koller	Metronidazol	606293914	1
Caelo	Metronidazol		1
Euro OTC	Metronidazol	C04-160812	1
Sanacorp	Metronidazol		2
ACM	Metronidazol		1
Caelo	Metronidazol	P145/14	1
Caelo	Metronidazol	102311870	1
Caelo	Metronidazol	1210411	1
Euro OTC	Metronidazol	1220150132	1
Caelo	Metronidazol	607211870	1
Caelo	Metronidazol	2071304	1
Caelo	Metronidazol	614U1870	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	8012014B	1
Fagron	Metronidazol	8I10-N19	1
Fagron	Metronidazol	9041303	1
Caelo	Metronidazol	9175609	1
Euro OTC	Metronidazol	1003028-02	1
Caelo	Metronidazol	10112907	1
Caelo	Metronidazol	10368311	1
Caelo	Metronidazol	10368313	1
Caelo	Metronidazol	10368318	1
Gehe	Metronidazol	10368318	1
Caelo	Metronidazol	10368319	1
Caelo	Metronidazol	10368320	1
Fagron	Metronidazol	10F23-N05	1
Fargon	Metronidazol	1101017-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1101017-03	1
Phoenix am 11.06.2012	Metronidazol	1101017-03	2
Euro OTC	Metronidazol	1101017-3	1
Euro OTC	Metronidazol	1109016-01	4
ANZAG am 18.05.2012	Metronidazol	1109016-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-01	7
Post-Apotheke	Metronidazol	1109030-01	1
Caelo	Metronidazol	1109030-01	2
Euro OTC	Metronidazol	1109030-02	2
Post-Apotheke	Metronidazol	1109030-02	1
EuRho	Metronidazol	1109030-02	1
EuRho	Metronidazol	110903002	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-03	3
Phönix	Metronidazol	1109030-03	1
Anzag 09.07.2013	Metronidazol	1112028	1
Euro OTC	Metronidazol	1112028-01	6
Euro OTC	Metronidazol	1112028-02	8
Caelo	Metronidazol	1112028-02	2
Gehe	Metronidazol	1112028-02	1
Gehe 08.06.2013	Metronidazol	111202802	1
Anzag 09.07.2013	Metronidazol	1112028-02	1
Fagron	Metronidazol	112356	1
Caelo	Metronidazol	11319806	1
Caelo	Metronidazol	11319807	1
Caelo	Metronidazol	11319809	1
Caelo	Metronidazol	11319816	3
Caelo	Metronidazol	11319812	1
VDL	Metronidazol	11319816	1
Kehr	Metronidazol	11319817	1
Caelo	Metronidazol	11319817	2
Spangropharm	Metronidazol	11319818	1
Noweda	Metronidazol	11319818	2
Caelo	Metronidazol	11319818	4
Caelo	Metronidazol	11319819	1
Caelo	Metronidazol	11319823	7
Caelo	Metronidazol	11319824	3
Noweda	Metronidazol	11319824	1
Caelo	Metronidazol	11319825	6
Kehr	Metronidazol	11319825	1
Anzag	Metronidazol	11373512	1
Fagron	Metronidazol	11C21-N01	2
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Fagron	Metronidazol	11H11-n03	1
Caelo	Metronidazol	11h11-n03	1
Noweda	Metronidazol	11J07-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Metronidazol	11J07-N07	1
Caelo	Metronidazol	1201156	1
Kehr	Metronidazol	1210411	1
Caelo	Metronidazol	12110105	1
Caelo	Metronidazol	12110121	1
Caelo	Metronidazol	12110403	1
Noweda	Metronidazol	12110404	1
Caelo	Metronidazol	12110405	9
Noweda	Metronidazol	12110405	1
Caelo	Metronidazol	121104085	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Metronidazol	12110410	1
Caelo	Metronidazol	12110410	2
Gehe	Metronidazol	12110410	1
Caelo	Metronidazol	12110411	8
Caelo	Metronidazol	12110412	8
Fargon	Metronidazol	12110412	1
Caelo	Metronidazol	12110413	6
Phönix Gotha	Metronidazol	12110413	1
Caelo	Metronidazol	12110414	3
Caelo	Metronidazol	12110415	4
Gehe	Metronidazol	12110415	1
Noweda	Metronidazol	12110415	1
Alliance Healthcare	Metronidazol	12110415	1
Caelo	Metronidazol	12110421	9
vdl	Metronidazol	12110421	1
Sanacorp	Metronidazol	12110422	1
Caelo	Metronidazol	12110422	19
Gehe	Metronidazol	12110422	1
Caelo	Metronidazol	12110423	2
Caelo	Metronidazol	1211413	1
Caelo	Metronidazol	121145	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-01	11
EuRho	Metronidazol	1212001-02	1
Henry Lamotte	Metronidazol	1212001-02	1
Phönix 08.11.2013	Metronidazol	1212001-02	1
Alliance Health 23.01.2...	Metronidazol	1212001-02	1
Caelo	Metronidazol	121203001	2
Euro OTC	Metronidazol	1212030-01	5
geh 30.08.13	Metronidazol	121203001	1
Phönix	Metronidazol	121203001	1
Phoenix	Metronidazol	121203002	1
Caelo	Metronidazol	12339	1
Caelo	Metronidazol	12339501	7
Noweda	Metronidazol	12339501	1
Caelo	Metronidazol	12339502	25
gehe 11.06.2013	Metronidazol	12339502	1
Alliance	Metronidazol	12339502	1
Caelo	Metronidazol	12339503	6
Caelo	Metronidazol	12339504	11
Caelo	Metronidazol	12339507	9
Caelo	Metronidazol	12339508	5
Phönix, 02.10.13	Metronidazol	12339508	1
Caelo	Metronidazol	12339509	5
Gehe	Metronidazol	12339509	1
Caelo	Metronidazol	12339510	14
Post-Apotheke	Metronidazol	12339510	1
Caelo	Metronidazol	12339511	15
Phönix/Maros	Metronidazol	12339511	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Metronidazol	12339511	1
Caelo	Metronidazol	12339519	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Metronidazol	12339519	1
Caelo	Metronidazol	12339520	5
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Metronidazol	12339520	1
Caelo	Metronidazol	12359501	1
Caelo	Metronidazol	1239503	1
Caelo	Metronidazol	1239504	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N02	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N03	4
Fagron	Metronidazol	12F15-N04	9
Euro OTC	Metronidazol	12F15-N04	1
Fagron	Metronidazol	12g04-n15	1
Noweda	Metronidazol	12G04-N15	1
Sanacorp	Metronidazol	12G04-N15	1
A.H. 19.02.13 ek: 5,86EUR	Metronidazol	12G04-N15	1
Fagron	Metronidazol	12L17N16	1
Fagron	Metronidazol	12L17N11	1
Erika apotheke	Metronidazol	12L17-N11	2
Fagron	Metronidazol	12L17-n11	1
Caelo	Metronidazol	12L17-N11	4
Phönix	Metronidazol	12L17-N11	1
Sanacorp	Metronidazol	12L17-N16	1
Fagron	Metronidazol	12L-N11	1
Euro OTC	Metronidazol	130704201	1
Euro OTC	Metronidazol	1308704201	1
Caelo	Metronidazol	13095001	11
gehe	Metronidazol	13095005	1
Caelo	Metronidazol	13B06-N023	1
Fagron	Metronidazol	13B06-N03	17
Fagron	Metronidazol	13B06N03	1
Euro OTC	Metronidazol	13B06-N03	1
Fargron	Metronidazol	13D08-n22	1
Fargon	Metronidazol	13D08-N22	1
Fagron	Metronidazol	13D08N22	1
Fagron	Metronidazol	13D08-N22	8
Phönix	Metronidazol	13J21-N07	1
Fagron	Metronidazol	140700301	1
Caelo	Metronidazol	14111304	1
Euro OTC	Metronidazol	14120601	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02291238	1
Caelo	Metronidazol	14B27-B31-291230	1
Euro OTC	Metronidazol	150502403	1
Caelo	Metronidazol	15121202	1
Phönix	Metronidazol	15253002	1
Caelo	Metronidazol	18051201	1
Caelo	Metronidazol	201007126	1
Euro OTC	Metronidazol	20111025	1
Fagron	Metronidazol	20121121	3
Caelo	Metronidazol	2013U-01870	2
Caelo	Metronidazol	20140612-12	1
Caelo	Metronidazol	2813E1870	1
Caelo	Metronidazol	28061204	1
Caelo	Metronidazol	3112M-01870	1
Caelo	Metronidazol	3013L-01870	1
Phoenix	Metronidazol		1
Fagron	Metronidazol	3212E01870	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD16	1
Caelo	Metronidazol	3947/V04/16	1
Henry Lamotte	Metronidazol	5448100	1
Sanacorp	Metronidazol	39AKD15	1
Euro OTC	Metronidazol	700837	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	F120017	1
Fagron	Metronidazol	Ch12L17-N11	1
Caelo	Metronidazol	MTZ/2050401	1
Fagron	Metronidazol	PM41	1
Caelo	Metronidazol	10368310	1
Caelo	Metronidazol	1112028-01	1
Euro OTC	Metronidazol	110903002	1
Caelo	Metronidazol	11319810	2
Fagron	Metronidazol	12a2o-n18	1
Caelo	Metronidazol	12339527	1
Fagron	Metronidazol	12d30-n03	1

- 80 203 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 415 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metronidazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	490	0	169 328
Typ C	0	1609	85	80 203

Die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,7755 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	94,9823 % (> 94,8052 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20857	22472	14,65	66,79
21212	22472	3,90	68,62
21213	22472	5,26	69,22
21356	21881	11,00	68,04
21881	21881	0,00	69,64
22472	22472	0,00	68,64

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.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Miconazolnitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20210-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Miconazolnitrat; Miconazoli nitras; Miconazolum nitricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817	85	20130529
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21350	39	1412250

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649	40	20130806
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900	40	20150930*
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630	40	20160617*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 284 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 302 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 778 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	10122908	20210	40
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817 [†]	5
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20905	80
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21351	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649 [†]	20
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900 [†]	20
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039	23429	40
Caelo	Miconazolnitrat	172175	23662	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020	23775	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028	24071	40
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875SI	60
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649SI	37
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900SI	53
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522SI	36
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630SI	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671SI	30
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920SI	37

- 169040 Spektren aus insgesamt 3649 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 979 Spektren von 250 *Apo-Ident*-Kunden aus 234 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 224 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	12374307	18
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504003-01	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137902	14
Caelo	Miconazolnitrat	15137903	14
Fagron	Miconazolnitrat	15137905	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137913	3
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-308432	1
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144701	18
Caelo	Miconazolnitrat	16144704	6
Caelo	Miconazolnitrat	16144711	5
Caelo	Miconazolnitrat	16144721	3
Caelo	Miconazolnitrat	16144725	2
Caelo	Miconazolnitrat	17217502	5
Anzag	Miconazolnitrat	12243801	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243803	11

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
Anzag	Miconazolnitrat	12H10-N02	1
Fagron	Miconazolnitrat	12h10-n02	1
Fagron	Miconazolnitrat	12K02-N06	7
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	19
Gehe	Miconazolnitrat	14149301	1
Caelo	Miconazolnitrat	1122014A	1
Caelo	Miconazolnitrat	10/AKD11	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104109	2
Caelo	Miconazolnitrat	12374308	7
Fagron	Miconazolnitrat	13061501	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	2
Caelo	Miconazolnitrat	13185609	8
Großhandel	Miconazolnitrat	13185610	2
Caelo	Miconazolnitrat	13185610	9
Phoenix	Miconazolnitrat	13185611	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185611	16
Caelo	Miconazolnitrat	13185612	7
Caelo	Miconazolnitrat	13342801	1
Caelo	Miconazolnitrat		3
Caelo	Miconazolnitrat	13352801	20
Herbasinica	Miconazolnitrat	13352801	1
Gehe am 29.04.2014	Miconazolnitrat	13352802	4
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	15
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13352802	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	13352802	2
Caelo	Miconazolnitrat	13352805	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352806	12
Bombastus	Miconazolnitrat	13352806	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352811	6
Gehe	Miconazolnitrat	13352811	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287486	5
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287487	3
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287488	2
Fagron	Miconazolnitrat	14051403	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902301	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902302	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-02	3
Caelo	Miconazolnitrat	14149301	14
Phoenix 21.10.14	Miconazolnitrat	14149301	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Miconazolnitrat	14149301	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149302	16
Caelo	Miconazolnitrat	14149303	7
Caelo	Miconazolnitrat	14149305	1
Gehe 6.03.15	Miconazolnitrat	14149308	2
Caelo	Miconazolnitrat	14149308	11
Caelo	Miconazolnitrat	14149309	7
Caelo	Miconazolnitrat	14149310	8
Noweda	Miconazolnitrat	14149310	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Miconazolnitrat	14149310	1
GEHE 13.05	Miconazolnitrat	14149311	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149311	13
Noweda	Miconazolnitrat	14149311	1
EuroPTC/Phönix	Miconazolnitrat	14149316	1
Fagron	Miconazolnitrat	14149313	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149317	7
Caelo	Miconazolnitrat	14149318	22
Caelo	Miconazolnitrat	1419301	1
Caelo	Miconazolnitrat	1419310	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291249	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	14B18B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02	6
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-B02-291231	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291232	4
Caelo	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	3
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291247	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18B02291233	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291248	6
Fagron	Miconazolnitrat	14D255-B06-294959	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06	4
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294958	13
Fagron	Miconazolnitrat	14D25B06294958	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	8
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	3
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-294960	1
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	3
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-299790	3
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-299790	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299798	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	7
Caelo	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299813	5
Fagron	Miconazolnitrat	14H16-B01-299798	1
Caelo	Miconazolnitrat	15/05-B07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	2
Caelo	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-316911	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-318485	1
Fagron	Miconazolnitrat		2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-318686	1
EuRho	Miconazolnitrat	1504003-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504903-01	1
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-318686	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014-01	8
Fagron	Miconazolnitrat	15108-B07-318485	1
Anzag	Miconazolnitrat	15137902	1
Noweda	Miconazolnitrat	15137903	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137904	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137905	8
Caelo	Miconazolnitrat	15137907	6
Caelo	Miconazolnitrat	15137906	1
phönix	Miconazolnitrat	15137907	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137908	5
Caelo	Miconazolnitrat	15137909	3
Caelo	Miconazolnitrat	15137910	6
Caesar & Loretz/AHC	Miconazolnitrat	15137910	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137911	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137914	2
Caelo	Miconazolnitrat	15137915	3
Phoenix	Miconazolnitrat	15137915	1
E+J, 27.09.2016	Miconazolnitrat	15137915	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-807	1
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07	7
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306565	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791	11
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791nron	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	9
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	1
Anzag	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	1
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	3
Phoenix	Miconazolnitrat	15E04-B03-327367	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07	4
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-3121321	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	4
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	2
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312321	12
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-31485	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	3
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	2
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318485	2
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	2
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312321	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	3
Euro OTC	Miconazolnitrat	15I08-B07-318485	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Ichthyol/Phoenix	Miconazolnitrat	16/098/M	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004-01	5
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004-01	4
Fagron	Miconazolnitrat	160711M	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-01	2
Euro	Miconazolnitrat	1611024-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-02	1
Caelo	Miconazolnitrat	161144715	1
phönix	Miconazolnitrat	16144701	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	16144701	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144702	17
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144702	1
Gehe	Miconazolnitrat	16144702	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144703	7
Sanacorp EK:5,95 EUR...	Miconazolnitrat	16144703	1
Noweda	Miconazolnitrat	16144704	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144710	8
Erregierre S.P.A. / Now...	Miconazolnitrat	16144711	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144716	9
GEHE	Miconazolnitrat	16144716	1
phönix	Miconazolnitrat	16144716	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144717	6
Caelo	Miconazolnitrat	16144718	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144717	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144720	1
Caesar&Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144721	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144726	5
Sanacorp W.E:27.03.18 ...	Miconazolnitrat	16144726	2
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03	2
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	3
Caelo	Miconazolnitrat	16e04-b03-321367	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	7
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	3
Gehe/Ichthyol	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-325448	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	2
Gehe	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	2
Caelo	Miconazolnitrat	16e04b03327367	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-330082	4
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-332373	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-01	3
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-01	4
Phönix	Miconazolnitrat	17217502	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217505	4
Noweda	Miconazolnitrat	17217505	1
PhoenixWE: 28.04.18 EK:...	Miconazolnitrat	17217505	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	2
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	2
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-335671	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057901	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057903	1
Dr. Wolff	Miconazolnitrat	18E04-B03	1
Fagron	Miconazolnitrat	19051402	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/03/16	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/04/14	3
Caelo	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Caelo	Miconazolnitrat	2900/11/15	3
Fagron	Miconazolnitrat	2900/15/13	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/16/14	2
Fagron	Miconazolnitrat	29000414	1
Caelo	Miconazolnitrat	29001614	1
Alliance H.	Miconazolnitrat	5137910	1
Caelo	Miconazolnitrat	8/AKD4	1
Sanacorp	Miconazolnitrat		1
Caelo	Miconazolnitrat	4061304	1
Fagron	Miconazolnitrat	4111301	1
Caelo	Miconazolnitrat	9177904	1
Caelo	Miconazolnitrat	1/AD1	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104103	2
Caelo	Miconazolnitrat	11104108	2
Caelo	Miconazolnitrat	11104113	3
Caelo	Miconazolnitrat	11104114	1
Gehe	Miconazolnitrat	11104114	1
Caelo	Miconazolnitrat	11243803	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324901	2
Herbasinica	Miconazolnitrat	11324901	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324902	1
sanacorp	Miconazolnitrat	11324902	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	11324904	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324905	5
Phoenix, 13.08.2012	Miconazolnitrat	11324905	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324909	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324912	2
Anzag, 24.10.2012	Miconazolnitrat	11324913	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324913	1
Fagron	Miconazolnitrat	12/21-M03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	12243801	3
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243801	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243802	4
Anzag	Miconazolnitrat	12243802	1
Großhandel	Miconazolnitrat	12243803	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243803	2
Kehr	Miconazolnitrat	12243805	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243805	6
Großhandel	Miconazolnitrat	12243806	1
Caesar und Loretz	Miconazolnitrat	12243805	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243806	1
Caesar&Loretz GmbH D-4...	Miconazolnitrat	12243808	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243808	8
Fagron	Miconazolnitrat	12243808	2
Caesar&Loretz,Phoenix	Miconazolnitrat	12374301	1
Caelo	Miconazolnitrat	12374301	4
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	12374307	1
Großhandel	Miconazolnitrat	12374308	1
Noweda	Miconazolnitrat	12A16-N02	5
Fagron	Miconazolnitrat	12A16-N02	3
Bionorica /Phönix	Miconazolnitrat	12C13B03-279593	1
Fagron	Miconazolnitrat	12H10-N02	6
Klenk	Miconazolnitrat	12h10-n02	1
Noweda	Miconazolnitrat	12K02-N06	3
Caelo	Miconazolnitrat	12k02n06	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-01	2
Fagron	Miconazolnitrat	13091R	1
Fagron	Miconazolnitrat	1316Q-03451	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	8
Caelo	Miconazolnitrat	13185602	5
Herstellung	Miconazolnitrat	13185602	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	13185602	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185603	15
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13185603	1
20; 04.12.13	Miconazolnitrat	13185611	2
Fagron	Miconazolnitrat	1328-N06	1
Alliance Health 05.02.2...	Miconazolnitrat	13352801	3
Sanacorp	Miconazolnitrat	13352801	1
Phoenix	Miconazolnitrat	13352801	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09	2
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287453	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09283005	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09287487	1
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	14
Fagron	Miconazolnitrat	13d22-n14	1
Caelo	Miconazolnitrat	13D22-N14	2
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N04	2
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N08	2
Fagron	Miconazolnitrat	13H28N06	1
Caelo	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Phönix	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	2
Caelo	Miconazolnitrat	14B18-B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291250	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06294959	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-3144838	1
Fagron	Miconazolnitrat	17011307	1
Fagron	Miconazolnitrat	20081201	1
Caelo	Miconazolnitrat	28051306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	27061202	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/08/12	4
Fagron	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Fagron	Miconazolnitrat	31101306	1
Caelo	Miconazolnitrat	411092-2-P	1
Caelo	Miconazolnitrat	80644099	1
Caelo	Miconazolnitrat	AKD9	1
Caelo	Miconazolnitrat	1307025-02	1
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-b02-291247	1
Caelo	Miconazolnitrat	P143/14	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
EUro/AHD	Miconazolnitrat	12243808	1
Anzag	Miconazolnitrat	12374301	3
AHD	Miconazolnitrat	12374307	1

- 80918 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 602 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Miconazolnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	284	0	73 302
Typ B	0	751	27	169 040
Typ C	0	955	24	80 918

Die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8873 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	96,5296 % (> 96,1440 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,5485 % (> 97,2421 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20817	21900	1,01	172,59
20875	22630	5,18	173,82
21350	21350	0,00	172,82
21649	21350	5,08	172,27
21900	21900	0,00	172,92
22630	22630	0,00	173,74

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Minoxidil**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20879-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Minoxidil; Minoxidilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Minoxidil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Minoxidil	13039501	20879	40	20130306
Caelo	Minoxidil	14093701	21359	40	20140428
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	21630	40	AR-15-FG-007848-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912	40	20141210
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933	40	20151016*
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365	40	20160225*
Euro OTC	Minoxidil	1612011	22982	40	20170130*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 579 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.
- 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	Minoxidil	14093701	21361	40
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	21630 [†]	19
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912 [†]	20
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933 [†]	20
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365 [†]	20
Euro OTC	Minoxidil	1607007	22688	40
Euro OTC	Minoxidil	1705008	23437	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Minoxidil	172278	23816	40
Euro OTC	Minoxidil	1710043	23896	40
Euro OTC	Minoxidil	1803004	24062	40
Euro OTC	Minoxidil	1807018-01	24190	40
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365SI	60
Euro OTC	Minoxidil	1612011	22982SI	40

- 169 239 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1056 Spektren von 259 *Apo-Ident*-Kunden aus 261 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 242 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	2/16M	2
Euro OTC	Minoxidil	4/13	2
Bombastus	Minoxidil	4/13	1
icrom spa	Minoxidil	511v	1
ICROM	Minoxidil	6/12	1
Euro OTC	Minoxidil	6/12	2
Fagron	Minoxidil	7/13	2
Audor Pharma	Minoxidil	8/14M	1
Fagron	Minoxidil	15/13	1
Euro OTC	Minoxidil	10/13	1
Euro OTC	Minoxidil	19/16	1
EuRho/Kehr	Minoxidil	30/17	1
Fagron	Minoxidil	612212844	1
Caelo	Minoxidil	5081502	1
Euro OTC	Minoxidil	6614849	1
Audor Pharma	Minoxidil	414E-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	1009042-01	3
Euro OTC	Minoxidil	104029-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1102010-02	1
EuRho	Minoxidil	1105030-02	1
Fagron	Minoxidil	10J14-N19	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	11021402	1
EuRho	Minoxidil	1108039-02	2
Euro OTC	Minoxidil	1108039-03	1
Fagron	Minoxidil	111012010	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-01	3
Caelo	Minoxidil	1112024-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-02	7
Anzag	Minoxidil	1112024-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-03	6
Phönix	Minoxidil	1112024-03	1
Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812	Minoxidil	111202403	1
Bombastus	Minoxidil	1112024-03	1
Euro/Gehe	Minoxidil	1112024-03	1
Caelo	Minoxidil	11150207	2
Caelo	Minoxidil	11150209	1
Caelo	Minoxidil	11302003	2
Post-Apotheke	Minoxidil	11302005	2
Caelo	Minoxidil	11302005	1
Caelo	Minoxidil	11e17-n07	1
Phagron/Ph	Minoxidil	11E17-N07	2
Fagron	Minoxidil	11E17-N07	1
Fagron	Minoxidil	11K11-N09	3
Sanacorp	Minoxidil	120056-01	1
Caelo	Minoxidil	12023901	3
Phoenix 21.02.2013	Minoxidil	12023901	1
Caelo	Minoxidil	12023902	2
Caelo	Minoxidil	12023907	6
Caelo	Minoxidil	12023908	2
Caelo	Minoxidil	1203035	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-0	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-01	12
Euro OTC	Minoxidil	120303501	2
Icrom Spa	Minoxidil	1203035-01	1
Anzag 18.10.12 ek:40,14	Minoxidil	1203035-01	1
Anzag 14.11.12 ek:40,14	Minoxidil	120303501	1
Sanacorp	Minoxidil	1203035-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-02	8
Euro OTC	Minoxidil	120303502	1
Phönix	Minoxidil	1203035-02	2
Euro OTC	Minoxidil	1203035-03	14
Caelo	Minoxidil	120303503	1
Fagron	Minoxidil	120303503	1
Euro OTC	Minoxidil	120303503	2
Anzag 07.02.13 ek: 40,14EUR	Minoxidil	120303503	1
Alliance Healthc. 15.05. ...	Minoxidil	1203035-03	1
Euro OTC	Minoxidil	12100056-01	1
Euro OTC	Minoxidil	12100560	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-01	17
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-01	1
Europarm/Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
Caelo	Minoxidil	1210056-01	2
Euro OTC	Minoxidil	121005601	1
AHD	Minoxidil	1210056-01	1
Caelo	Minoxidil	121005601	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-02	27
Caelo	Minoxidil	1210056-02	3
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-02	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC 14.08.13 EK40,14	Minoxidil	1210056-02	1
Caelo	Minoxidil	12273703	2
Caelo	Minoxidil	12273704	5
Caelo	Minoxidil	12273710	1
Gehe 02.07.2013	Minoxidil	123039503	1
Fagron	Minoxidil	12A25-N04	5
Fagron	Minoxidil	12C29-N050087/240	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N050145/240	1
Klenk	Minoxidil	12c29-n05	1
Noweda	Minoxidil	12C29-N05	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N05	5
Hedinger/Sanacorp	Minoxidil	12C29-N05	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	26
Fagron	Minoxidil	12H07N03	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N030265/432	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	12H07-No3	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Caelo	Minoxidil	13/23-N07	1
Caelo	Minoxidil	13039501	9
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	13039501	1
Caelo	Minoxidil	13039503	3
Alliance Health 04.11.2...	Minoxidil	13039503	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-01	18
euroct/Gehe	Minoxidil	1304029-01	1
Phönix	Minoxidil	1304029-01	1
Caelo	Minoxidil	130402901	1
Euro OTC	Minoxidil	130402901	1
Apotärze	Minoxidil	1304029-02	3
EuRho / Noweda	Minoxidil	1304029-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-02	17
Euro OTC	Minoxidil	130402902	1
Caelo	Minoxidil	1304029-02	1
Euro	Minoxidil	1304029-02	1
Caelo	Minoxidil	130402902	1
Sanacorp	Minoxidil	1304029-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-C2	1
Caelo	Minoxidil	1309501	1
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	34
Euro OTC	Minoxidil	131103801	4
PhOENIX 19.03.2012	Minoxidil	1311038-01	2
Caelo	Minoxidil	1311038-01	3
AHD	Minoxidil	1311038-01	1
Ichthyol-Gesellschaft	Minoxidil	1311038-01	1
Fagron	Minoxidil	1311038-01	1
Euro OTC	Minoxidil	13110838-01	1
Euro OTC	Minoxidil	131138-01	1
Caelo	Minoxidil	13179501	7
Sanacorp	Minoxidil	13179501	2
Sanacorp	Minoxidil	13179502	2
Caelo	Minoxidil	13179502	8
Caelo	Minoxidil	13179503	7
PhOENIX 19.03.2012	Minoxidil	13179503	2
Caelo	Minoxidil	13179504	2
Caelo	Minoxidil	13179507	2
Caelo	Minoxidil	13373106	2
Anzag	Minoxidil	13E13-N10	1
Fagron	Minoxidil	13E13-N10	17
Fargron	Minoxidil	13E13-N10	2
Doppeleiche Apotheke	Minoxidil	13E13-N10	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	13E13-N10	1
Fagron	Minoxidil	13E13N10	1
Fagron	Minoxidil	13H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	11
Caelo	Minoxidil	13I23-N07	2
Fagron	Minoxidil	13J23N07	2
Fagron	Minoxidil	13J29-B02	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-0004	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290377	6
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290379	2
sanacorp	Minoxidil	13K04-B05-290379	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290380	4
Caelo	Minoxidil	13K04B05290380	1
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	1
Euro OTC	Minoxidil	14050281	1
Euro OTC	Minoxidil	1405028-01	32
Euro OTC	Minoxidil	140502801	3
sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Euro/ Phönix	Minoxidil	1405028-01	1
Gehe	Minoxidil	1405028-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Caelo	Minoxidil	1405028-01	2
Sanacorp	Minoxidil	140502801	1
Euro OTC	Minoxidil		5
Euro OTC	Minoxidil	1405028-1	1
Euro/Gehe	Minoxidil	140528-01	1
Sanacorp	Minoxidil	14093701	1
Euro OTC	Minoxidil	140528-01	1
Caelo	Minoxidil	14093702	3
Sanacorp	Minoxidil	14093702	1
Caelo	Minoxidil	14093703	5
Noweda	Minoxidil	14093703	1
Caelo	Minoxidil	14093706	4
Caelo	Minoxidil	14093707	1
Caelo	Minoxidil	1411006-01	2
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	37
Alliance health	Minoxidil	1411006-01	3
EuRho/Fiebig	Minoxidil	1411006-01	1
Euro OTC	Minoxidil	141100601	5
Fagron	Minoxidil	1411006-01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	1411006-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1411006-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1411006601	1
Fagron	Minoxidil	1420001962	1
Caelo	Minoxidil	14234502	2
Caelo	Minoxidil	14234505	5
Anzag	Minoxidil	14234505	1
Caelo	Minoxidil	14234509	3
Fagron	Minoxidil	14B04-B07	1
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-290883	4
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-297364	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02	2
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301429	6
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301429	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301430	2
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301431	2
Caelo	Minoxidil	14L03-B02-301432	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301434	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301541	1
Fagron	Minoxidil	14L03-Bo2-301430	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	15F02B09	1
Euro OTC	Minoxidil	150401-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-01	31
Sanacorp	Minoxidil	1504013-01	1
Caelo	Minoxidil	1504013-01	5
Euro	Minoxidil	1504013-01	2
Euro OTC	Minoxidil	1504013-02	28
Caelo	Minoxidil	1504013-02	1
anzag	Minoxidil	1504013-02	1
AHD	Minoxidil	1504013-02	1
Noweda/Apomix	Minoxidil	1504013-02	1
Caelo	Minoxidil	1509035	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-2	1
Euro OTC	Minoxidil	1509035-01	29
Caelo	Minoxidil	1509035-01	3
phönix	Minoxidil	1509035-01	1
Euro/Anzag	Minoxidil	150903501	1
Fagron	Minoxidil	1520000768	3
Caelo	Minoxidil	1520002455	1
Caelo	Minoxidil	15230802	3
Caelo	Minoxidil	15230803	2
Caelo	Minoxidil	15230804	5
Caelo	Minoxidil	15230805	2
Caelo	Minoxidil	15230811	4
Caelo	Minoxidil	15436201	3
Gehe	Minoxidil	15436201	1
Caelo	Minoxidil	15436202	6
Sanacorp	Minoxidil	15436202	1
Caelo	Minoxidil	15436204	2
Caelo	Minoxidil	15436404	3
Gehe	Minoxidil	15436406	1
Caelo	Minoxidil	15436406	2
Caelo	Minoxidil	15436408	3
Caelo	Minoxidil	15436412	1
Caelo	Minoxidil	15436414	1
Fagron	Minoxidil	15E19-06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308179	1
Fagron	Minoxidil	15e19-b06-308180	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308180	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308180	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308181	2
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308182	5
Fagron	Minoxidil	15E-19-B06-308182	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	4
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-309180	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B08	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B09-312663	2
Fagron	Minoxidil	15H07-B01-314726	1
Fagron	Minoxidil	15H07-B03	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318240	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318241	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318691	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-320188	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06	2
Caelo	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321926	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321928	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-324965	1
Caelo	Minoxidil	15k17-b06-324965	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325490	1
Fagron	Minoxidil	15K197-B05-318411	1
Caelo	Minoxidil	160013-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-01	26
Caelo	Minoxidil	1602013-01	6
phönix	Minoxidil	1602013-01	3
Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Icrom/Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Phoenix	Minoxidil	1602013-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-02	9
Caelo	Minoxidil	1602013-02	3
Caelo	Minoxidil	160201302	1
Euro/Noweda	Minoxidil	1602013-02	1
Phönix	Minoxidil	1602013-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-1	1
Euro OTC	Minoxidil	16070007-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1607007	1
Euro OTC	Minoxidil	1607001-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1607007-01	19
Caelo	Minoxidil	1607007-01	2
Euro OTC	Minoxidil	1612011	1
EuRho/Noweda	Minoxidil	1607007-01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	161201101	2
Euro OTC	Minoxidil	1612011-01	21
Phönix	Minoxidil	1612011-01	1
phönix	Minoxidil	1612011-01	2
Gehe	Minoxidil	1612011-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1612011-01	1
Hedinger/Fiebig	Minoxidil	1612011-01	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328226	2
Fagron	Minoxidil	16J24-B05	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B05-332092	1
Caelo	Minoxidil	17011602	1
Euro OTC	Minoxidil	17050008	1
Euro OTC	Minoxidil	1705008-01	9
Phönix	Minoxidil	1705008-01	1
Caelo	Minoxidil	1705008-01	1
Euro OTC	Minoxidil	170500801	2
EuRho/ Alliance	Minoxidil	1705008-01	1
Euro OTC	Minoxidil	170703M/1602013-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1710043-01	8
Euro OTC	Minoxidil	171004301	1
EuRho/Noweda	Minoxidil	1710043-01	2
Ichthyol/Noweda	Minoxidil	17117803	1
Caelo	Minoxidil	17227801	1
Caelo	Minoxidil	17227803	2
Fagron	Minoxidil	17B22-B01	2
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-335427	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-334447	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06	1
Euro OTC	Minoxidil	17H08-B06	1
Euro OTC	Minoxidil	2002312844	1
Caelo	Minoxidil	20151112-5	1
Caelo	Minoxidil	20160211-1	1
phönix	Minoxidil		1
Caelo	Minoxidil	22031402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	240813001	1
Caelo	Minoxidil	240912010	1
Fagron	Minoxidil	26021303	1
Fagron	Minoxidil	27081301	1
Caelo	Minoxidil	2905047-01	1
Fagron	Minoxidil	26111302	1
Euro OTC	Minoxidil	29071402	1
Caelo	Minoxidil	2913A-02844	1
Caelo	Minoxidil	3013M-02844	2
Caelo	Minoxidil	31051305	1
Caelo	Minoxidil	5217M-02844	1
Euro OTC	Minoxidil	700158	1
Fagron	Minoxidil	4110I-02844	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/11M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/16M	7
Gehe	Minoxidil	AP006/13M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/13M	2
Caelo	Minoxidil	AP006/17M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/17M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP007/15M	3
Audor Pharma	Minoxidil	AP008/14M	7
Audor Pharma	Minoxidil	AP010/12M	6
Audor Pharma	Minoxidil	AP011/16M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP016/15M	6
Audor Pharma	Minoxidil	AP020/11M	5
Audor Pharma	Minoxidil	AP23601ML	1
Audor Pharma	Minoxidil		4
Caelo	Minoxidil	AP011/16M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP-016/15M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP088/14M	1
Caelo	Minoxidil		4
apo-ident	Minoxidil	Euro-OTC	1
Fagron	Minoxidil	Fagron	1
Vdl 14.07.14	Minoxidil	1311038-01	1
Hedinger	Minoxidil	14B04-B07	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325491	1
Sanacorp, 81,00EUR, 27.1.17	Minoxidil	1607007-01	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321927	1
apo-ident.	Minoxidil	1607007-07	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-01	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336689	1
GEHE	Minoxidil	11302003	1
Noweda	Minoxidil	11150207	1
Caelo	Minoxidil	11K11-n09	1
Caelo	Minoxidil	1203035-01	1
EUro/AHD	Minoxidil	1203035-03	2
Fagron	Minoxidil	1210056-02	1
A.H.D	Minoxidil	1210056-01	1
Euro OTC	Minoxidil	13001	1
Caelo	Minoxidil	13179501-3467312121	1

- 80 841 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 577 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Minoxidil* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	254	26	73 306
Typ B	0	571	8	169 239
Typ C	0	1040	16	80 841

Die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	90,7143 % (> 89,6429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,6183 % (> 98,1002 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,4848 % (> 98,2008 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20879	22365	1,70	32,51
21359	21933	4,26	33,66
21630	21630	0,00	33,09
21912	21933	3,38	35,17
21933	21933	0,00	32,90
22365	22365	0,00	31,26
22982	22982	0,00	32,60

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mometasonfuroat, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20100-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mometasonfuroat, mikronisiert; Mometasoni furoas micronisatum; Mometasonum furanicum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	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 *Mometasonfuroat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850	30	20130620
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602	40	20140503

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238	40	20151118*
Caelo	Mometasonfuroat,...	160286	22433	40	20160316*
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887	40	20160209
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1610009	23136	40	20170321*
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850SI	29	20130620
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602SI	21	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238SI	20	20151118*
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887SI	30	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 256 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 477 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.
- 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
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	09F22-N05	20100	40
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374	60

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	21602 [†]	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036	22238 [†]	20
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433 [†]	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715	40
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	163532	23046	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878	40
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	20850SI [†]	15
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374SI	38
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	21602SI [†]	10
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036	22238SI [†]	10
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433SI	30
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715SI	33
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	163532	23046SI	23
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009	23136SI	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878SI	18

- 169 341 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 643 Spektren von 205 *Apo-Ident*-Kunden aus 233 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 228 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	5/0715	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1/AKD15	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10E31-N26	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	1/AKD4	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11K28-N09	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351202	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351205	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351208	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351215	4
AHD 20.06.14 EK 37,29	Mometasonfuroat, mikronisiert	12C07-B05-291268	1
EuRho/Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	2
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13/23-N02	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304603	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304604	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304606	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304609	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304612	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	18
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	10
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	20
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	12
GEHE 17.04.2014	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	3
Phönix Gotha	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Euro OTG	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	140305MF	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281102	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281103	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291264	1
Hepart AG	Mometasonfuroat, mikronisiert	14c07-b05-291266	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291266	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07B05291268	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291265	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291265	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20b04291265	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291269	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-294645	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-302374	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07297240	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-297240	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07298481	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	2
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298482	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302375	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302376	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-31447	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-316705	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-Bo2-314479	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-01	9
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-02	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-001	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-01	10
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110301	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110305	4
Fagro	Mometasonfuroat, mikronisiert	1511B02	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189802	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189804	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189806	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189807	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189809	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	2
Caesar u Loretz	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11b03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B-03	1
phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-b03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304120	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304121	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304122	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304123	12
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304124	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-304124	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15-B11-B03-308276	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308860	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308860	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03308860	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-0002	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310865	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-312233	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08B11322738	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G-B11-310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-314479	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16/24-B11-332122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15J11-B02-315705	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028601	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1602809	1
Caesar&Loretz,AHC,08.08. ...	Mometasonfuroat, mikronisiert		1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	6
SanacorpWE:12.01.2017 ...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028603	1
caesar&Loretz GmbH,Phön...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028603	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	2
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028606	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028607	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028609	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028614	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	160602101	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	3
Alte Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	5
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	161000901	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181704	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181708	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181710	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181714	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181715	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635206	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353205	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353208	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353209	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16724-B11-332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06319749	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-322739	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324852	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-326790	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327346	4
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	16c24-b03-327346	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327372	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-b03-327372	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11-329817	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-329817	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-330978	3
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-B11-332111	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-334371	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1716I-07010	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17348901	2
Fagro/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	2
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026004	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1814E3640	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	2/AKD2	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	200315A	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2114M3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2215I-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	3313A-07030	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	3/AKD11	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM010/0116M	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	5991	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM008/0915	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM010/0116	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	N01352M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS1513M	1
Synthexim/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU2504M	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NV1000M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10G27-N05	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11F08-N03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	3
v.d.l	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	2
Phönix, 14.10.2013	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10C29-N10	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035607	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12339604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351203	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1235210	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13/23-N02	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08N06	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
FARGON	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13f17-n01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23n02	1
Alliance Health 27.01.2...	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281101	2
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18102013B	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	240913a	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert		2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10805-N12	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11C02-N03	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	1
Kehr	Mometasonfuroat, mikronisiert	12/29-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12/29-No3	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1203024-02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035608	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351201	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351210	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12e02-n11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	11
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12I29-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N03	9
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29N03	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1304011-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F7-N01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-30412	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS0420M	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	14h06-b07-298481	1
Caeo/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279003	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-308276	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2714U-07030	1
Herbasinica	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035602	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035605	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N01	1
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	2
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-29126	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-no2	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11k28-n09	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0002	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1

- 81 254 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 604 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mometasonfuroat, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	330	0	73 256
Typ B	0	407	70	169 341
Typ C	0	443	200	81 254

Die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	85,3249 % (> 84,6960 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	68,8958 % (> 68,4292 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20850	22433	4,15	66,60
21602	22433	4,82	74,74
22238	22238	0,00	69,69
22433	22433	0,00	69,11
22887	22433	3,08	66,11
23136	23136	0,00	65,99

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Monostearate
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20691-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Monostearate; Arlacel® 60; Glycerinmonostearat 40-55%; Glycerinmonostearat 60; Glycerinmonostearat, selbstemulgierend; Glycerinum monostearanicum 40-55%; Glycerinum monostearanicum 60; Glycerinum monostearanicum emulsificantes; Glyceroli monostearates 40-55%; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55%; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, selbstemulgierend; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat; Sorbitanum monostearanicum; Span® 60; Tegin®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* 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 *Monostearate* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerolmonostea...	12105705	20691	80	20120424
Caelo	Glycerolmonostea...	12210401	20751	80	1407214
Caelo	Glycerolmonostea...	12210401	20783	40	20120726
Caelo	Sorbitanmonostea...	12274801	20828	40	20120924
Caelo	Glycerolmonostea...	12105720	20867	40	20120424
Caelo	Glycerolmonostea...	13109304	21093	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostea...	13232604	21437	40	1504599
Caelo	Glycerolmonostea...	14099903	21446	40	AR-15-FG-000732-02
Caelo	Glycerolmonostea...	14240607	21576	40	1412120
Caelo	Glycerolmonostea...	14240607	21585	40	20140815
Fagron	Sorbitanmonostea...	14J07-B02-299399	21885	40	AR-16-FG-004368-01
Caelo	Glycerolmonostea...	15286302	21982	40	20150911
Caelo	Glycerolmonostea...	14308310	21993	40	20150109
Fagron	Glycerolmonostea...	15E13-B03-305532	22277	40	20150703
Caelo	Glycerolmonostea...	15286302	22320	40	AR-16-FG-009226-01
Caelo	Glycerolmonostea...	154450	22464	40	20160225*
Caelo	Glycerolmonostea...	161646	22623	40	20160727*
Caelo	Glycerolmonostea...	16030301	22667	40	20160204
Caelo	Glycerolmonostea...	162338	22743	40	20160822*
Caelo	Sorbitanmonostea...	162352	22764	40	20160826*
Caelo	Glycerolmonostea...	16233804	23188	40	10052
Caelo	Sorbitanmonostea...	17030805	23706	40	20170210
Caelo	Sorbitanmonostea...	172564	23831	40	20171027*
Caelo	Glycerolmonostea...	180683	24025	40	20180430*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1040 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.
- 72 546 Spektren aus insgesamt 1586 Chargen von 367 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 [†]

*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.

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.

- 1241 Spektren von 32 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	08J14-M04	20039	31
Caelo	Glycerolmonostearat 60	10097203	20175	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	10080113	20286	30
Caelo	Sorbitanmonostearat	11145401	20351	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1127201902	20576	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20608	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	11079309	20621	80
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20677	80
Fagron	Sorbitanmonostearat	11I26-N09	20736	40
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste...	11I15-N09	20746	80
Fagron	Glycerolmonostearat, selbste...	12B14-N10	20786	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	21437 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14099903	21446 [†]	20
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	14C12-B40-292622	21545	60
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240607	21576 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240607	21585 [†]	20
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	21885 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	21982 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	21993 [†]	20
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15E13-B03-305532	22277 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	22278	60
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	22320 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	22341	60
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	154450	22464 [†]	20
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22646	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22741	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22742	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22744	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	171781	23622	40
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	172585	23822	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	180432	24021	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	180447	24267	40

- 168577 Spektren aus insgesamt 3639 Chargen von 872 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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

[†]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.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 156 Spektren von 89 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mono-stearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 67 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	9
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109402	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109405	3
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109409	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109410	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	131156602	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	14012002	4
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221308	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169701	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169710	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169717	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	1420607	1
Gehe	Glycerolmonostearat, selbste...	14240605	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240607	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14240611	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	14308310	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15009203	6
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445007	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445010	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16030301	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16030304	2
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16164606	1
Caesar&Loretz/Noweda	Glycerolmonostearat 60	16233804	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044702	1
Noweda	Glycerolmonostearat, selbste...	11079301	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	11079308	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105729	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12K05-N06	2
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13156601	3
Spangropharm	Glycerolmonostearat 40-55%	80402468	1
Anzag	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 40-55%	13221311	2
Audor Pharma	Glycerolmonostearat 60	13232604	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	1
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	14012002	1
Fagron	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Caesar & Loretz/Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	2
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15E13-B03	1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	16164604	1
Euro OTC	Glycerolmonostearat 60	16233804	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	7G19-N09	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12A27-N11	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13018201	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1301821	1
Phonix	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221303	2
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	CG10980003	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209417	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209418	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209419	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038504	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038510	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038511	2
anzag	Sorbitanmonostearat	14195	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218803	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218804	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218808	3
Ichthyol/Phoenix	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300302	5
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300308	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	15415202	5
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235207	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	17030805	1
Caesar & Loretz/Noweda	Sorbitanmonostearat	17030806	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	17178102	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	26031507	1
Großhandel	Sorbitanmonostearat	12274801	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	11145411	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274813	2
Fagron	Sorbitanmonostearat	12E30-N14	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12h23-n05	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209410	1
Phonix	Sorbitanmonostearat	13209418	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	2
Gehe 16.04.2013	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10-N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	5052	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	12085011	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274801	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274807	1
Nachprüfung	Sorbitanmonostearat		1
Caelo	Glycerolmonostearat, selbste...	13109404	1

- 81 741 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 757 Chargen von 706 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Monostearate* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1040	0	72 546
Typ B	0	975	266	168 577
Typ C	0	152	4	81 741

Die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 99,4231 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	78,5657 % (> 78,3239 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,4359 % (> 95,5128 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20691	21446	11,50	41,21
20751	20751	0,00	34,05
20783	20751	2,54	33,97
20828	22764	18,19	43,60
20867	21446	17,13	38,44
21093	21093	0,00	26,22
21437	21437	0,00	34,36
21446	21446	0,00	42,42
21576	21576	0,00	29,31
21585	21576	1,59	29,99
21885	21885	0,00	21,27
21982	22320	3,15	26,60
21993	20751	9,73	32,13
22277	21446	19,98	38,64
22320	22320	0,00	27,04
22464	22464	0,00	46,70
22623	22623	0,00	21,84
22667	20751	7,62	31,55

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22743	22743	0,00	24,31
22764	22764	0,00	37,31
23188	23188	0,00	27,87
23706	22764	2,34	37,94
23831	23831	0,00	28,62
24025	24025	0,00	14,75

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mupirocin-Calcium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20781-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mupirocin-Calcium; Calcii mupirocini; Mupirocinum calcii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Mupirocin-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	20781	40	1401556
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	21745	40	20141103
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454	40	20160504*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Mupirocin-Calcium*.
- 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	Mupirocin-Calcium	14276602	21745 [†]	20
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454 [†]	20
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01-316111	23213	40
Caelo	Mupirocin-Calcium	161608	23860	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mupirocin-Calcium	14B03-B30-299165	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	83200301013	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	14B03-B30-297291	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mupirocin-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	86	34	169 698
Typ C	0	2	2	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	71,6667 % (> 69,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20781	20781	0,00	51,62
21745	22454	8,04	52,59
22454	22454	0,00	52,23

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Naloxonhydrochlorid Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20957-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naloxonhydrochlorid Dihydrat; Naloxoni hydrochloridum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13D22-N07	20957	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13L12-B03	21271	40	20140113
Audor	Naloxonhydrochlo...	AP13501078IIN	22811	40	20160429
Caelo	Naloxonhydrochlo...	163577	23039	40	20170306*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.
- 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
zu erfassen	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	zu erfassen	20155	40
Caelo	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15322517	22828	40
Caelo	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	170441	23862	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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.

- 36 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12G19-N02	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13D22-N07	4
Phönix	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	14F20-B02-296077	2
Caelo	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15322521	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15B06-B02-304421	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15E28-B01-308324	4
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15H04-B09-314068	1
Caelo	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	17044101	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15K11-B05	1
Audor Pharma	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	AP13501078N	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12-00071	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	11/23-N01	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	12G19-N02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13H09-N08	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	14A28-B33-296076	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	14F20-B02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15B06-B02-304420	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15H04-B09	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	15K11-B05-319571	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13L12-B03	3

- 81 861 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	80	40	169 698
Typ C	0	30	6	81 861

Die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	83,3333 % (> 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
20957	20957	0,00	44,22
21271	20957	5,49	39,93
22811	20957	13,88	46,69
23039	23039	0,00	42,35

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naphazolinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20899-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinhydrochlorid; Naphazolini hydrochloridum; Naphazolinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Naphazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinhydroc...	12375211	20899	40	20130108
Euro OTC	Naphazolinhydroc...	1407034-01	21623	40	AR-15-FG-007847-01
Euro OTC	Naphazolinhydroc...	1506015	21859	40	20150727*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Naphazolinhydrochlorid*.
- 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	Naphazolinhydrochlorid	12375211	21397	60
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	21398	60
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	21623 [†]	20
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015	21859 [†]	20
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	22753	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1704005	23385	40

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 118 Spektren von 85 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	588710001	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	60494000113K27-N04	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	616620001	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081107	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-02	4
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1216203	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1303-B03	1
Noweda-Fragon	Naphazolinhydrochlorid	1303B03305291	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1307020-03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-803-305291	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	13372603	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13A07-N06	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-305291	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-295105	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13K27-N04	12
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13k27-n04	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-B03-295105	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	14070034-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-02	3
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	140703402	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-01	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-02	3
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	150601502	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1506015-2	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15071404	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223301	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05/171025NHC	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-322527	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-326850	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-330834	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	16174101	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-332933	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335313	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17c02-b05-335313	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4509E-01885	2
Phönix	Naphazolinhydrochlorid	586550002	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	9285103	3
Caleo /Herba	Naphazolinhydrochlorid	9285103	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11/05-N02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1103031-02	1
Anzag, 10.10.2012	Naphazolinhydrochlorid	11081112	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081112	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11I05-N02	3
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	113031-01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11J13-N08	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11K25-N03	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-01	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12176203	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1307020-02	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01o256/310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11N07	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223303	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	2275310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4309I-01885	1
Eurho/Phoenix	Naphazolinhydrochlorid	4413I-01885	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1206037	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375203	1

- 81 779 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 767 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	240	0	169 578
Typ C	0	114	4	81 779

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,6102 % (> 94,0678 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20899	21623	8,08	38,98
21623	21623	0,00	37,68
21859	21859	0,00	37,01

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naphazolinnitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20501-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinnitrat; Naphazolini nitras; Naphazolinum nitricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Naphazolinnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naphazolinnitrat	12L10-N03	20846	40	20121217
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-287904	21808	40	20131129
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1512033	22302	40	20160126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat.
- 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
Fagron	Naphazolin	11K21-N24	20501	39
Fagron	Naphazolin	12J08-B40-287904	21808 [†]	20
Euro OTC	Naphazolin	1512033	22302 [†]	20
Fagron	Naphazolin	16A14-B03-327343	23164	40
Euro OTC	Naphazolin	1512033-01	23275	40

- 169 659 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 12 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin nitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolin nitrat	11I05-N03	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12/21-N05	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12I21-N05	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08-B40-294166	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08-B40	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12j08-b40-303401	1
Fagron	Naphazolin nitrat	140214N	1
Fagron	Naphazolin nitrat	16A14-B03-322534	1
Fagron	Naphazolin nitrat	16A14-B03-327343	1
Fagron	Naphazolin nitrat	12J08B40-294166	1
Fagron	Naphazolin nitrat	21021304	1
Audor Pharma	Naphazolin nitrat	12I21-N05	1

- 81 885 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin nitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolin nitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	159	0	169 659
Typ C	0	11	1	81 885

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin nitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2264 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20846	22302	5,31	48,60
21808	22302	3,31	46,58
22302	22302	0,00	42,00

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naproxen**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **22316-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naproxen; Naproxenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Naproxen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	22316	30	AR-16-FG-008486-02
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	22327	30	20150703
Fagron	Naproxen	16B04-B09-326261	23105	40	20160229

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 486 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 94 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.
- 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
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	22316 [†]	15
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	22327 [†]	15
Fagron	Naproxen	17C10-B03-336472	23763	40
Fagron	Naproxen	16B04-B09-321569	entfällt	24

- 169 724 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naproxen	13E31-B40-287536	2

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naproxen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	73 486
Typ B	0	94	0	169 724
Typ C	0	1	1	81 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 93,6170 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22316	22316	0,00	48,74
22327	22316	0,72	48,42
23105	22316	4,67	46,93

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumacetat-Trihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20984-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetat trihydricum; Natrii aceticum; Natriumacetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumacetat-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumacetat-Tr...	12316506	20984	40	1402111
Caelo	Natriumacetat-Tr...	13411404	21441	40	20140113
Euro OTC	Natriumacetat-Tr...	1507020	21861	40	20150723*
Caelo	Natriumacetat-Tr...	172003	23812	40	20171107*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumacetat-Trihydrat*.
- 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
zu erfassen	Natriumacetat-Trihydrat	zu erfassen	20157	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	21441 [†]	20
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1507020	21861 [†]	20
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	163007	22760	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1608032	22802	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1706008	23547	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 40 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1005020V-01	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	1
Gehe	Natriumacetat-Trihydrat	13411412	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411418	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15118701	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	151452009	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	7
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145205	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	2
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300705	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300712	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300711	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	10353017	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027202	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027203	1
Phönix Gotha	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	1
Sanacorp	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027211	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027217	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027228	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295606	1

- 81 857 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 811 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit

Natriumacetat-Trihydrat geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	180	20	169 618
Typ C	0	40	0	81 857

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,0000 % (> 88,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20984	20984	0,00	33,62
21441	20984	2,83	33,41
21861	21861	0,00	35,72
23812	23812	0,00	34,37

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriumascorbat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20520-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumascorbat; Natrii ascorbas; Natrii ascorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583	40	1411165
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853	40	20150811*
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865	40	20150706*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946	40	20151102*
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304	40	20160120*
Caelo	Natriumascorbat	15429905	22899	40	20160118

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 680 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- 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
Euro OTC	Natriumascorbat	05061206	20520	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21789	60
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304 [†]	20
Euro OTC	Natriumascorbat	1604001	22524	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1607044	22690	40
Caelo	Natriumascorbat	162857	22761	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1611015	22864	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1701054	23134	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1703012	23152	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1705013	23430	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1705014	23432	40
Caelo	Natriumascorbat	172235	23809	40
Caelo	Natriumascorbat	180326	24029	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1803005	24069	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1807043	24149	40

- 169138 Spektren aus insgesamt 3645 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 23 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1210026-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	L1308005-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11081401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	12061407	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13031402	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13051406	1
Caelo	Natriumascorbat	14079404	1
Caelo	Natriumascorbat	15180505	1
Caelo	Natriumascorbat	1604001-01	2
Caelo	Natriumascorbat	16285710	1
Euro OTC	Natriumascorbat	170105401	1
Fagron	Natriumascorbat	L1308005-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	4021401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	7011405	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11121301	1
Fagron	Natriumascorbat	12L27-N03	1
Fagron	Natriumascorbat	13C15-N01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	16091301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	20091303	1
Caelo	Natriumascorbat	27091302	1
Euro OTC	Natriumascorbat	28081304	1
Caelo	Natriumascorbat	L1210026-01	1

- 81 874 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumascorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	677	3	169 138
Typ C	0	23	0	81 874

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,5588 % (> 99,1176 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21583	21583	0,00	70,61
21853	21853	0,00	66,37
21865	21865	0,00	61,54
21946	21946	0,00	68,50
22304	22304	0,00	55,86
22899	22304	2,90	55,75

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumbenzoat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20479-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumbenzoat; Natrii benzoas; Natrii benzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	20752	40	20110923
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	21607	40	20130624
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	21713	40	20141021

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	21825	40	20150623*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	22236	40	20151109*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	22363	40	20160225*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037	22867	40	20161202*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	22997	40	20170207*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1711019	23900	40	20171205*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 226 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 480 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.
- 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
Caelo	Natriumbenzoat	90834189	20191	40
Fagron	Natriumbenzoat	10A08-N04	20479	40
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	21607†	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	21713†	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	21825†	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	22236 [†]	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	22363 [†]	20
Caelo	Natriumbenzoat	161371	22474	60
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005	22670	40
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	22895	40
Caelo	Natriumbenzoat	170558	23283	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1707024	23613	40
Caelo	Natriumbenzoat	173530	23784	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034	24068	40

- 169338 Spektren aus insgesamt 3649 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 233 Spektren von 146 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 97 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumbenzoat	1304024-01	5
Caelo	Natriumbenzoat	15044104	8
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019-01	5
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044-01	7
Caelo	Natriumbenzoat	15363409	2
Caelo	Natriumbenzoat	15363424	7
Caelo	Natriumbenzoat	17137606	3
Caelo	Natriumbenzoat	12158419	7
Caelo	Natriumbenzoat	14166714	1
Caelo	Natriumbenzoat	11267013	1
Caelo	Natriumbenzoat	10544104	1
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158414	2
Fagron	Natriumbenzoat	12H08-N06	2
Fagron	Natriumbenzoat	13/27-B03-288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27B03288805	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1307013-01	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1309027-01	2
EuroTOC / Noweda	Natriumbenzoat	130902701	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178603	3

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	13178613	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178614	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	3
sana	Natriumbenzoat	13178635	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178635	4
Caelo	Natriumbenzoat	13178643	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178647	2
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	5
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	1
Fagron	Natriumbenzoat	13F12-N11	1
Fagron	Natriumbenzoat	13H01-N02	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	3
Hedinger	Natriumbenzoat	13I27-B03	1
Phoenix goettin	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	1
Fagron	Natriumbenzoat	13J27-B03	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1404011-01	4
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-Bo3-288805	1
Euro/ Phönix	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Bombastus	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Unisan	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	1412	1
Caelo	Natriumbenzoat	14328702	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12B07296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12Bo7296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12B07296717	1
Caelo	Natriumbenzoat	1503022-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	15044102	9
Euro OTC	Natriumbenzoat	15060119-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	1506019-01	1
Phönix	Natriumbenzoat	1510044/01	1
Euro OCT / Noweda	Natriumbenzoat	1510044-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	151208NB	1
Caelo	Natriumbenzoat	15135001	6
Caelo	Natriumbenzoat	15363401	10
Caelo	Natriumbenzoat	15363402	1
Caelo	Natriumbenzoat	15363413	1
Hedinger/Phönix	Natriumbenzoat	15363413	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	15363424	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-306571	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020-01	2
Fagron	Natriumbenzoat	1602020-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005-01	2
Caelo	Natriumbenzoat	1610037-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137103	3
Noweda	Natriumbenzoat	16137103	1
Caesar & Loretz/Noweda	Natriumbenzoat	16137103	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137104	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137112	4
Caelo	Natriumbenzoat	16137113	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137118	3
Caelo	Natriumbenzoat	17055801	2
Caelo	Natriumbenzoat	17055805	2
Bombastus	Natriumbenzoat	17055805	1
AHD	Natriumbenzoat	1711019-01	3
Caelo	Natriumbenzoat	17137609	1
Caelo	Natriumbenzoat	2215Q-01891	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	18055805	1
Caelo	Natriumbenzoat	24021501	1
Caelo	Natriumbenzoat	4315A-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	91443209	2
Caelo	Natriumbenzoat	kdfhdf	1
Caelo	Natriumbenzoat	NB20180313	1
EuRho	Natriumbenzoat	1112006-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1112006-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1007019-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	11267007	2
Caelo	Natriumbenzoat	11346113	1
Phönix 18.09.12	Natriumbenzoat	1204011-01	2
Caelo	Natriumbenzoat	1209018-0	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-01	6
Noweda	Natriumbenzoat	1209018-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158401	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-18	1
Anzag 19.11.2012	Natriumbenzoat	12158402	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158418	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158424	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158439	3
Fagron	Natriumbenzoat	1250	1
Fagron	Natriumbenzoat	12C05-N04	1
Fagron	Natriumbenzoat	12D02-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	12G04-N04	1
Phönix 04.03.2013	Natriumbenzoat	12J23-N05	1
Fagron	Natriumbenzoat	12J23-N05	3
Phönix	Natriumbenzoat	12J23-N05	2
Caelo	Natriumbenzoat	12J23-N05	1
Fiebig 27.06.13 EK3,34	Natriumbenzoat	1304024-01	1
EuRho Anzag	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Alliance Healthcare	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	130402401	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178605	3
Caelo	Natriumbenzoat	13178627	1
Caelo	Natriumbenzoat	17061306	1
Fagron	Natriumbenzoat	1913A-01981	1
Fagron	Natriumbenzoat	24011401	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	2604040V-05	1
Caelo	Natriumbenzoat	5211I-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	90834189	2
Fagron	Natriumbenzoat	test	1

- 81 664 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 734 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die

Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	73 226
Typ B	0	474	6	169 338
Typ C	0	231	2	81 664

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,7500 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,1416 % (> 97,8541 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20752	22363	7,35	24,83
21607	23900	4,28	26,57
21713	22236	6,99	28,59
21825	21825	0,00	20,79
22236	22236	0,00	22,55
22363	22363	0,00	32,53
22867	22867	0,00	32,14
22997	22997	0,00	32,92
23900	23900	0,00	39,78

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcitrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20662-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcitrat; Natrii citras; Natrii citricum; Natriumcitrat-Dihydrat; Trinatriumcitrat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	20662	40	20120516
Caelo	Natriumcitrat	12045026	20918	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670	40	AR-15-FG-000405-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718	40	20140416
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778	40	20140424
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839	40	0000010492
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997	40	20151130*
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	22843	40	20160711
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016	22859	40	20161102*
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029	22996	40	20170126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 73 186 Spektren aus insgesamt 1597 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- 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
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-01	20652	40
Caelo	Natriumcitrat	12045008	20656	40
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670 [†]	20
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778 [†]	20
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839 [†]	20
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997 [†]	20
Euro OTC	Natriumcitrat	1604030	22510	40
Caelo	Natriumcitrat	162179	22618	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040	22687	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006	23614	40
Caelo	Natriumcitrat	173236	23789	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035	24151	40
Caelo	Natriumcitrat	182083	24218	40

- 169358 Spektren aus insgesamt 3649 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 829 Spektren von 309 *Apo-Ident*-Kunden aus 225 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 217 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	13089317	9
Euro OTC	Natriumcitrat	1305001-01	15
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	9
Euro OTC	Natriumcitrat	1311035-01	24
Caelo	Natriumcitrat	14112518	3
Euro OTC	Natriumcitrat	1412014-01	15
VDL;16.05.15;3,83EUR	Natriumcitrat	14369406	1
Caelo	Natriumcitrat	14369406	5
Caelo	Natriumcitrat	14369407	32
Caelo	Natriumcitrat	14369408	1
Caelo	Natriumcitrat	14369413	13
Caelo	Natriumcitrat	14369423	8
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041-01	18
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017-01	18
Caelo	Natriumcitrat	16095702	3
Caelo	Natriumcitrat	16095707	4
Caelo	Natriumcitrat	12045008	5
Caelo	Natriumcitrat	11304311	5
Caelo	Natriumcitrat	11219012	5

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	Natriumcitrat	12045011	7
Noweda	Natriumcitrat	1205026-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1211030-01	12
Caelo	Natriumcitrat	1234	3
Fagron	Natriumcitrat	13B28-N02	5
Caelo	Natriumcitrat	12897	1
Fagron	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	4
Caelo	Natriumcitrat	13089335	9
Fagron	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	2
Caelo	Natriumcitrat	14112502	18
Caelo	Natriumcitrat	14112504	2
Caelo	Natriumcitrat	14112511	1
Caelo	Natriumcitrat	14112517	8
Fagron	Natriumcitrat	14A13b02300395	1
Fagron	Natriumcitrat	1161207	4
Caelo	Natriumcitrat	12045016-3451311172	1
Caelo	Natriumcitrat	12045020	2
Caelo	Natriumcitrat	12045024	6
Caelo	Natriumcitrat	12045026	9
Caelo	Natriumcitrat	13089306	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089308	1
Caelo	Natriumcitrat	13089309	4
Caelo	Natriumcitrat	13089313	3
Herbasinica	Natriumcitrat		2
Euro OTC	Natriumcitrat		4
Caelo	Natriumcitrat	50815PMS01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	815757/6745	1
fargon	Natriumcitrat	100772-114-91	1
Fagron	Natriumcitrat	815Q-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	1042	1
Gatt-Koller	Natriumcitrat	1073/04121412	1
Caelo	Natriumcitrat	11081514	1
Caelo	Natriumcitrat	1107011-02	2
Caelo	Natriumcitrat	1112517	1
Caelo	Natriumcitrat	1151351	2
Caelo	Natriumcitrat	1123588946	1
Caelo	Natriumcitrat	1161207	2
Fagron	Natriumcitrat	1172108	1
Fagron	Natriumcitrat	1176767	3
Caesar/Noweda	Natriumcitrat	12045008	2
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	12045026	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-02	4
Fagron	Natriumcitrat	1211142	1
Caelo	Natriumcitrat		12
Euro OTC	Natriumcitrat	12345	2
Caelo	Natriumcitrat	123456	1
Caelo	Natriumcitrat	123456789	1
Caelo	Natriumcitrat	1234Test	1
Caelo	Natriumcitrat	123Test	4
Caelo	Natriumcitrat	123658	1
Caelo	Natriumcitrat	123test	3
Caelo	Natriumcitrat	1256825	1
Caelo	Natriumcitrat	125874566	1
Caelo	Natriumcitrat	128896	1
Caelo	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Fagron	Natriumcitrat	12J26-N02	3
Fargon/Alliance HC	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Caelo	Natriumcitrat	13089305	1
Caelo	Natriumcitrat	13089308	8
Caelo	Natriumcitrat	13089314	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	13089318	1
Caelo	Natriumcitrat	13089319	4
Caelo	Natriumcitrat	13089325	3
Caelo	Natriumcitrat	13089326	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089331	1
Caelo	Natriumcitrat	13089331	9
Fagron	Natriumcitrat	13089331	1
Bombastus	Natriumcitrat	13089334	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	13089334	1
Caelo	Natriumcitrat	131103501	1
Gehe	Natriumcitrat	1311035-01	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1311035-01	1
Caelo	Natriumcitrat	1389318	1
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	1
Caelo	Natriumcitrat	13B28-N02	3
Fagron	Natriumcitrat	13D09-N01	5
Fagron	Natriumcitrat	13E27-N12	1
Euro OTC	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1404033-01	12
Caelo	Natriumcitrat	1404033-01	4
Euro OTC	Natriumcitrat	140403301	5
EuRho	Natriumcitrat	140403301	1
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1404033-01	2
Caelo	Natriumcitrat	140510/1	1
Caelo	Natriumcitrat	140731NC	1
Euro OTC	Natriumcitrat	14112014-01	1
Fagron	Natriumcitrat	14112502	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112502	1
Sanacoro W.E:15.05.14 ...	Natriumcitrat	14112502	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112517	1
Caelo	Natriumcitrat	1411502	1
Caelo	Natriumcitrat	14112520	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1412014-0	1
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1412014-01	6
EuRho	Natriumcitrat	1412014-01	1
Caelo	Natriumcitrat	1412014-01	1
Fagron	Natriumcitrat	1412014-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14369402	3
Sanacorp	Natriumcitrat	1436407	1
Euro OTC	Natriumcitrat	14201401	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14369406	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Natriumcitrat	14369407	1
Caelo	Natriumcitrat	14369411	3
Caelo	Natriumcitrat	14369414	1
Caelo	Natriumcitrat	14369415	1
Phoenix 30.05.2016	Natriumcitrat	14369423	1
Caelo	Natriumcitrat	14369424	4
Caelo	Natriumcitrat	14838	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02	1
Noweda	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	5
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-300395	4
Phoenix	Natriumcitrat	1506041-01	2
Caelo	Natriumcitrat	1506041-01	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1506041-01	1
EuRho / Phoenix	Natriumcitrat	151101017-01	1
Caelo	Natriumcitrat	1511017-01	4
Euro OTC	Natriumcitrat	151101701	1
Phoenix	Natriumcitrat	1511017-01	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	15212705	3
Euro OTC	Natriumcitrat	15212705	1
Caelo	Natriumcitrat	154662	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	1
Fagron	Natriumcitrat	15c27-b01-321097	1
Euro OTC	Natriumcitrat	156422	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-3211097	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-323451	1
Euro OTC	Natriumcitrat	160740-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	16070-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040-01	6
Caelo	Natriumcitrat	1607040-01	2
Eurho/ Noweda	Natriumcitrat	1607040-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1607040-01	1
GEHE	Natriumcitrat	1607040-01	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016-01	20
Caelo	Natriumcitrat	1610016-01	1
Caelo	Natriumcitrat	16217901	1
Caelo	Natriumcitrat	16217902	1
Caelo	Natriumcitrat	16217905	7
Caelo	Natriumcitrat	16217909	2
Caelo	Natriumcitrat	16217912	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1645265	3
Caelo	Natriumcitrat	16217914	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	1
Fargon GmbH & Co.KG	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-01	9
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-326093	1
Caelo	Natriumcitrat	1701029-01	1
Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	17061407	1
Caelo	Natriumcitrat	17081501	1
AHD	Natriumcitrat	1710006-01	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-01	1
AHD	Natriumcitrat	17323602	1
Caelo	Natriumcitrat	17323601	1
Caelo	Natriumcitrat	171025NC/16217909	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04	1
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	6
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331528	14
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	5
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-332871	26
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335680	24
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04338530	28
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04-341746	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2114M1900	1
Caelo	Natriumcitrat	220914PML01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	23062015C	1
Caelo	Natriumcitrat	2413A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	2345678	1
Euro OTC	Natriumcitrat	25425	2
Euro OTC	Natriumcitrat	2546426	1
Caelo	Natriumcitrat	2815A-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3032805	2
Euro OTC	Natriumcitrat	3454	1
Euro OTC	Natriumcitrat	345678	1
Euro OTC	Natriumcitrat	358528	1
Caelo	Natriumcitrat	459842	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	4680	1
Bombastus	Natriumcitrat	73155098	1
Aug. Hedinger	Natriumcitrat	8765456	1
sanacorp	Natriumcitrat	9/AKD12	1
Caelo	Natriumcitrat	Test	1
Caelo	Natriumcitrat	TestmessungnachRep	1
Caelo	Natriumcitrat	70214PJK01	1
Fagron	Natriumcitrat	712A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	713A-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1004010-01	1
anzag,12.12.12	Natriumcitrat	1049088	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1073240	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-01	1
Caelo	Natriumcitrat	1107011-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1107011-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-02	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1107011-02	1
Caelo	Natriumcitrat	1111111	1
Caelo	Natriumcitrat	11121303	1
Noweda	Natriumcitrat	11127001	1
Caelo	Natriumcitrat	11304305	1
Caelo	Natriumcitrat	11304312	2
Fagron	Natriumcitrat	11L05-N01	1
Test	Natriumcitrat		1
Phönix 19.12.2012	Natriumcitrat	12/10-N01	1
Caelo	Natriumcitrat	12045001	2
Caelo	Natriumcitrat	12045002	1
Caelo	Natriumcitrat	12045004	3
Noweda	Natriumcitrat	12045004	1
Caelo	Natriumcitrat	12045005	3
Caelo	Natriumcitrat	12045006	1
Caelo	Natriumcitrat	12045007	1
Caelo	Natriumcitrat	12045012	2
Caelo	Natriumcitrat	12045016	5
Caelo	Natriumcitrat	12045017	2
Caelo	Natriumcitrat	12045019	6
Erika apotheke	Natriumcitrat	12045020	1
Caelo	Natriumcitrat	12045021	1
Noweda	Natriumcitrat	12045026	1
EuRho	Natriumcitrat	1205026-02	1
Phönix/EuRho	Natriumcitrat	1205026-02	1
Anzag	Natriumcitrat	1205026-02	1
Phönix	Natriumcitrat	1205026-02	1
Gehe	Natriumcitrat	1211030-01	1
Phönix	Natriumcitrat	1211030-01	3
Alliance Healthcare	Natriumcitrat	1211030-01	1
Caelo	Natriumcitrat	121103001	1
Test	Natriumcitrat	1234	1
Fagron	Natriumcitrat	12339502	1
Fagron	Natriumcitrat	1234567	1
Caelo	Natriumcitrat	12345678	1
Fagron	Natriumcitrat	12A05-N04	4
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	2
Fagron	Natriumcitrat	12I10-N01	2
anzag, 14.12.2012	Natriumcitrat	12110-N06	1
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1305001-01	1
Europ Ots Pharma	Natriumcitrat	13089304	1
Caelo	Natriumcitrat	13089304	3
Caelo	Natriumcitrat	1308908	1
Caelo	Natriumcitrat	13089329	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumcitrat	1311025-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1413M-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1521017-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	20200810-6	1
Caelo	Natriumcitrat	21121203	1
Euro OTC	Natriumcitrat	22101305	1
Caelo	Natriumcitrat	22131-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	24121301	1
Caelo	Natriumcitrat	25383143	1
fragon	Natriumcitrat		1
Euro OTC	Natriumcitrat	2903001-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	30111301	1
Fagron	Natriumcitrat	31051202	1
Fagron	Natriumcitrat	3952/V06/15	1
Fagron	Natriumcitrat	3311E-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	4111Q-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	4351235	1
EuRho	Natriumcitrat	4611M-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	49131-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	8/AKD41	1
Caelo	Natriumcitrat	K-280313-1	1
Phönix Gotha	Natriumcitrat	52666276	1
Fagron	Natriumcitrat	Probe	1
Unisan	Natriumcitrat	S/WReferenzUmstell	1
HiperScan	Natriumcitrat		1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-312231	2
Caelo	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-3003955	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-316106	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-323457	6
Phönix	Natriumcitrat	12045024	1
Großhandel	Natriumcitrat	12045026	1
Caelo	Natriumcitrat	1204521	1

- 81 068 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 620 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	73 186
Typ B	0	460	0	169 358
Typ C	0	827	2	81 068

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,7587 % (> 99,3969 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20662	21839	3,78	41,56
20918	21670	5,17	41,74
21670	21670	0,00	41,08
21718	21670	3,11	41,32
21778	21670	3,21	41,56
21839	21839	0,00	42,16
21997	21997	0,00	42,48
22843	21839	5,40	42,75
22859	22859	0,00	35,51
22996	22996	0,00	40,19

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcyclamat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20917-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcyclamat; Natrii cyclamas; Natrii cyclamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumcyclamat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	20917	40	1401418
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	21380	40	20120423

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumcyclamat*.
- 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	Natriumcyclamat	09350509	20137	60
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	23259	40
Caelo	Natriumcyclamat	170411	23853	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	13359807	1
Caelo	Natriumcyclamat	12105618	2
Caelo	Natriumcyclamat	12105613	1
Caelo	Natriumcyclamat	12256807	1
Phoenix	Natriumcyclamat	787/03100611	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	12105622	1
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	1
Caelo	Natriumcyclamat	15201601	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201606	1
Caelo	Natriumcyclamat	15201608	1
Euro OTC	Natriumcyclamat	16119302	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119308	3
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	4
anzag,13.12.12	Natriumcyclamat	12256803	1
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	1
Caelo	Natriumcyclamat	11204205	1
Caelo	Natriumcyclamat	10380915	2
Caelo	Natriumcyclamat	17041102	2

- 81 870 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcyclamat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	130	10	169 678
Typ C	0	25	2	81 870

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	92,8571 % (> 90,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	92,5926 % (> 81,4815 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20917	20917	0,00	80,91
21380	20917	13,07	81,20

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumedetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20937-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumedetat; Dinatrii edetas; Natrii aethylendiaminum tetraaceticum; Natrium-EDTA

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	20937	40	1402193
Caelo	Natriumedetat	13142009	21362	40	20130524
Caelo	Natriumedetat	161364	22465	40	20160504*
Euro OTC	Natriumedetat	1609023	22915	40	20170106*
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	22926	40	20160713

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 313 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- 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
Fagron	Natriumedetat	10C10-N04	20190	40
Caelo	Natriumedetat	161364	22465 [†]	20
Euro OTC	Natriumedetat	1609023-01	22950	40
Euro OTC	Natriumedetat	1704011	23390	40
Caelo	Natriumedetat	172618	23663	40
Caelo	Natriumedetat	172618	23818	40
Euro OTC	Natriumedetat	1806007	24157	40
Euro OTC	Natriumedetat	1807025	24159	40
Caelo	Natriumedetat	15427714	entfällt	13

*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.

- 169 505 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 312 Spektren von 182 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 96 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290051	8
Euro OTC	Natriumedetat	13142018	1
Caelo	Natriumedetat	15116603	12
Caelo	Natriumedetat	15427703	6
Caelo	Natriumedetat	15427717	8
Fagron	Natriumedetat	601EB174	1
GEHE	Natriumedetat	11074702	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-323069	1
Caelo	Natriumedetat	12181714	3
Caelo	Natriumedetat	12E16-N04	1
Fagron	Natriumedetat	914E-01925	1
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	9
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02	2
Fagron	Natriumedetat	13k19-b02-290051	2
Fagron	Natriumedetat	601HA062	4
Caelo	Natriumedetat	12181711	13
Caelo	Natriumedetat	13/23-N03-3472312131	1
Caelo	Natriumedetat	13142004	4
Caelo	Natriumedetat	13142008	8
Fagro/Gehe	Natriumedetat	601H1300	1
Caelo	Natriumedetat	11074608	2
Caelo	Natriumedetat	13142002	4
Caelo	Natriumedetat	13142009	11
Caelo	Natriumedetat	13142010	3
Caelo	Natriumedetat	13142014	1
Caelo	Natriumedetat	13142015	6
phönix	Natriumedetat	13142018	1
Gehe	Natriumedetat	13142018	1
Caelo	Natriumedetat	13395002	3
Caelo	Natriumedetat	13142018	1
Caelo	Natriumedetat	13395007	5
phönix	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Caelo	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290052	3
Caelo	Natriumedetat	14270505	3
Caelo	Natriumedetat	14270506	4
phönix	Natriumedetat	15427703	1
Caelo	Natriumedetat	15427714	7
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-324370	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Nachprüfung	Natriumedetat	601HA062	2
Caelo	Natriumedetat	2101414	1
Fagron	Natriumedetat	215I-01925	1
Caelo	Natriumedetat	12181702	1
Caelo	Natriumedetat	12G25-N12	1
Fagron	Natriumedetat	13/23-N03	5
Phönix	Natriumedetat	13E15-B10	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-B10-289034	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	10
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	5
Phönix	Natriumedetat	13G15-N03	1
Fagron	Natriumedetat	13G15-N03	4
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	1
Fagron	Natriumedetat	13K19B02	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-289035	1
Anzag	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Fagron	Natriumedetat	13K-19-B02-290051	1
Fagron	Natriumedetat	13K19B02290051	1
Caelo	Natriumedetat	1427006	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	14270505	1
Caelo	Natriumedetat		1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05	5
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-303420	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05307737	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-307737	5
Caelo	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Fagron	Natriumedetat	14G03B05309971	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-309971	1
Caelo	Natriumedetat	15035603	3
Caelo	Natriumedetat	15035604	5
Sanacorp	Natriumedetat	1505603	1
Caelo	Natriumedetat	15116602	4
Caelo	Natriumedetat	1517E-01925	1
Phoenix	Natriumedetat	15427704	1
Caelo	Natriumedetat	15427704	2
phönix	Natriumedetat	15427704	1
Caelo	Natriumedetat	15427705	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	15427705	1
Caelo	Natriumedetat	15427710	1
Noweda	Natriumedetat	15427710	1
Fagron	Natriumedetat	15D01-B05-315877	2
Bombastus	Natriumedetat	16136404	1
Caelo	Natriumedetat	16136404	1
Caelo	Natriumedetat	16337302	3
Noweda	Natriumedetat	16337312	1
Caelo	Natriumedetat	16337312	3
Caelo	Natriumedetat	16337316	1
sanacorp	Natriumedetat	16F21-B02-324370	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	1
Fagron	Natriumedetat	16F21B02327696	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-329900	1
Caelo	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Caelo	Natriumedetat	17336102	2
Euro OTC	Natriumedetat	17D25-B08	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	1
Fagron	Natriumedetat	4114Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	5315A-01925	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	813Q-01925	1
Caelo	Natriumedetat	11074611	1
Phönix	Natriumedetat	11074702	1
Cranach-Apotheke	Natriumedetat	11a31-no6	1
phönix, 19.12.2012	Natriumedetat	11L13-N02	1
Caelo	Natriumedetat	11074703	1
Fagron	Natriumedetat	11L13-N02	1
Caelo	Natriumedetat	12181703	3
Caelo	Natriumedetat	12181704	1
Caelo	Natriumedetat	12181706	3
Heidelberger/Noweda	Natriumedetat	12181711	1
Alliance Healthcare	Natriumedetat	12181714	1
Caelo	Natriumedetat	12254507	3
Fagron	Natriumedetat	12E16-N04	2
Sanacorp	Natriumedetat	12G25-N12	2
Fagron	Natriumedetat	12G25-N12	5
Fagron	Natriumedetat	12g25-n12	1
Anzag, 24.10.2012	Natriumedetat	12G25-W12	1
	Natriumedetat	13142009	1
sanacorp	Natriumedetat	13E15-N05	1
Gehe	Natriumedetat	13E15-N05	1
Phönix	Natriumedetat	13E15-N05	3
Sanacorp	Natriumedetat	13E15-N05	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	2
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-30773	1
Caelo	Natriumedetat	2913M1925	1
Caelo	Natriumedetat	3211I-01925	1
Sanacorp	Natriumedetat	6/AKD14	1
Fagron	Natriumedetat	601H1167	1
Fagron	Natriumedetat	601H1300	2
Gehe	Natriumedetat	601H1300	1
Noweda	Natriumedetat	601H1300	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Natriumedetat	12181711	1
Fagron	Natriumedetat	12E12-N04	1
Phönix	Natriumedetat	13142004	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	13142008	1
Fagron	Natriumedetat	5012Q-01925	1
Caelo	Natriumedetat	92159379	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-No5	1

- 81 585 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 734 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	313	0	169 505
Typ C	0	312	0	81 585

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,0831 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 98,0769 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20937	20937	0,00	66,32
21362	22915	4,36	68,04
22465	22465	0,00	72,52
22915	22915	0,00	73,48
22926	22915	4,58	67,44

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	22602-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas natricus; Natrium methylparahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358708	22602	40	AR-16-FG-015095-01
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358713	23093	40	20151127
Caelo	Natriummethyl-4-...	170519	23289	40	20170308*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- 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	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358708	22603	40
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358709	22776	40

- 169 738 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	80	0	169 738
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22602	22602	0,00	46,15
23093	23289	8,06	45,59
23289	23289	0,00	47,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumsalicylat, gepulvert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21037-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat, gepulvert; Natrii salicylas plv.; Natrii salicylicum plv.; Salicylsäure Natriumsalz

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumsalicylat, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumsalicylat...	12158307	21037	40	1403225
Caelo	Natriumsalicylat...	13140513	21689	40	20130531
Caelo	Natriumsalicylat...	163053	23052	40	20161118*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumsalicylat, gepulvert*.
- 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	Natriumsalicylat, gepulvert	10176004	20284	40
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	13140513	21689 [†]	20
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	16305301	22879	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	102091210	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Natriumsalicylat, gepulvert	4853/11124512	1
Phoenix	Natriumsalicylat, gepulvert	12158309	1
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	13G08-N07	1
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	18061305	1

- 81 892 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 828 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumsalicylat, gepulvert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	5	0	81 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21037	21037	0,00	88,84
21689	21037	8,19	89,66
23052	23052	0,00	85,87

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumtetraborat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20179-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax; Natrii tetraboricum; Natriumtetraborat-Decahydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Natriumtetraborat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438	40	1412042
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656	40	20140514
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854	40	20150730*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235	40	20151118*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475	40	20160624*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002	23892	40	20171128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 350 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.
- 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
Euro OTC	Natriumtetraborat	2905009-02	20179	50
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235 [†]	20
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475 [†]	20
Euro OTC	Natriumtetraborat	1603043	22508	40
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22621	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036	22713	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046	22990	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1804014	24093	40

- 169468 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 34 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumtetraborat	11369431	1
Caelo	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	4
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1408006-01	3
Caelo	Natriumtetraborat	14310905	2
Productos Quimicos	Natriumtetraborat	16000597	1
Caelo	Natriumtetraborat	21051402	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1402002-01	2
Borax Francais	Natriumtetraborat	1402002-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1503043-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024-01	3
Euro OTC	Natriumtetraborat	160304301	1
Phoenix	Natriumtetraborat	1603043-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036-01	2
Caelo	Natriumtetraborat	16137201	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat		1
Fagron	Natriumtetraborat	12H09-N03	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1302034-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	130203401	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	13111207	1
Gatt-Koller / Phoenix	Natriumtetraborat	6187/01142114	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 81 863 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 813 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Natriumtetraborat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumtetraborat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	236	4	73 346
Typ B	0	341	9	169 468
Typ C	0	34	0	81 863

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,4286 % (> 96,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 82,3529 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21438	21438	0,00	44,52
21656	21438	6,80	45,57
21854	21854	0,00	45,75
22235	22235	0,00	44,92
22475	22475	0,00	46,50
23892	23892	0,00	42,84

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neomycinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20544-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Neomycinsulfat; Neomycini sulfas; Neomycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Neomycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	21771	40	AR-15-FG-016582-01
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	21814	40	AR-15-FG-016581-01
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894	40	1604527

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961	40	20140418
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276	30	20130315
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381	30	20160212*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 366 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 475 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- 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
Fagron	Neomycinsulfat	11C13-N04	20544	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	20758	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	21771 [†]	20
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	21814 [†]	20
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894 [†]	20
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961 [†]	20
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276 [†]	15
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381 [†]	15

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	22389	40
Caelo	Neomycinsulfat	161650	23856	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005	23952	40
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894SI	60
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961SI	60
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276SI	45

- 169 343 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 354 Spektren von 174 *Apo-Ident*-Kunden aus 113 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 109 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	12
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	4
VDL Nachliefer; 2.7.15; ...	Neomycinsulfat	1303033-03	2
Euro/phönix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-01	15
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-01	2
Bombastus	Neomycinsulfat	1601046-01	2
Caelo	Neomycinsulfat	9105308	1
Caelo	Neomycinsulfat	9051402	1
Caelo	Neomycinsulfat	10157505	7
Noweda	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276410	2
Fagron	Neomycinsulfat	12H23-N04	5
Euro OTC	Neomycinsulfat	130033-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-01	13
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303001-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-02	12
Phönix	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Pfizer USA / Phönix	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	18
phoenix 13.11.14	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Gehe	Neomycinsulfat	1303033-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	130303303	2
Land/Phönix	Neomycinsulfat	13062905	2
Caelo	Neomycinsulfat	13062905	2
Caelo	Neomycinsulfat	13062908	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062915	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062921	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062922	1
caesar&lorenz,AHC,7.3.16	Neomycinsulfat	13062923	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	9
Caelo	Neomycinsulfat	13D10N05	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N07	17
Fagron	Neomycinsulfat	13G09N07	2
	Neomycinsulfat	13G09-N07	2
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288069	3
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-b33-288069	1
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288073	3
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	3
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02294696	1
Caelo	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294697	1
AHD	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	2
fargron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-296724	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-302519	5
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05	1
Fagron	Neomycinsulfat	14c27-B05-302516	1
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	2
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	1
GEHE	Neomycinsulfat	1502001-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004	1
Phoenix	Neomycinsulfat	150200401	1
Taoasis/Phoenix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
HenryLamotte	Neomycinsulfat	1502004-01	3
Euro/Phönix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	1502004-01	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1502004-01	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-02	3
euro	Neomycinsulfat	1502004-02	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-03	6
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-03	1
cealo	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	151116N	1
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	2
Jenne	Neomycinsulfat	15237602	1
Caesar&lorenz,AHC,05.09...	Neomycinsulfat	15237602	1
Caelo	Neomycinsulfat	15237603	1
Caelo	Neomycinsulfat	15298902	1
Noweda	Neomycinsulfat	15298902	1
Sanacorp	Neomycinsulfat	15298902	1
Caesar&Loretz/Noweda	Neomycinsulfat	15298904	1
Fagron	Neomycinsulfat	15i09-B04-314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314015	3
Fagron/Phoenix	Neomycinsulfat	15J09-B04322943	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	3
Cealo/AHD	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Neomycinsulfat	15J27-B07	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	16001046-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-01	14
Euro OTC	Neomycinsulfat	160104601	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-02	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	16019046-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122611	2
Caelo	Neomycinsulfat	16122601	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122612	4
Caesar&Loretz GmbH,18.0...	Neomycinsulfat	16122612	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122618	1
Pharmacia & Upjohn Comp...	Neomycinsulfat	16122623	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165008	1
Caesar & Loretz/Pharmac...	Neomycinsulfat	16165009	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165016	1
Pharmacia & Upjohn Comp...	Neomycinsulfat	16165017	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165018	2
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B01-327433	1
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10	2
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10-327433	2
Fagron	Neomycinsulfat	16B10B50328165	1
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08	1
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08-334000	1
Fagron	Neomycinsulfat	17F12-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	17G05-B04	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005-01	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Neomycinsulfat	19/12	1
Gehe	Neomycinsulfat	194A-01926	1
Fagron	Neomycinsulfat	4312I-01926	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD36	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	G73890	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	L34419	2
Fagron	Neomycinsulfat	M71862	2
Fagron	Neomycinsulfat	M98155	1
Caelo	Neomycinsulfat	N05780	1
Caelo	Neomycinsulfat	9105316	1
Caelo	Neomycinsulfat	563313062905	1
Fagron	Neomycinsulfat	10121-N01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
Fagron	Neomycinsulfat	11/19-N14	5
AHD	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-01	3
Caelo	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Gehe	Neomycinsulfat	1102043-02	1
aurica/phoenix	Neomycinsulfat	1102043-02	1
EuRho	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Alliance Healthcare	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-03	4
Anzag 13.06.2013	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Caelo	Neomycinsulfat	1102043-03	2
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	11C21-N10	2
Caelo	Neomycinsulfat	11C21-N10	1
Caelo	Neomycinsulfat	12175401	6
Caelo	Neomycinsulfat	12276405	3
Caesar&loretz,Phoenix	Neomycinsulfat	12C13-N04	1
Phönix Gotha	Neomycinsulfat	12C13-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Neomycinsulfat	12C13-N04	4
Fagron	Neomycinsulfat	12G09-N07	1
Anzag	Neomycinsulfat	12H20-N04	1
Caelo	Neomycinsulfat	12H23-N04	1
Fagron	Neomycinsulfat	12I19-N14	1
Alliance Health 13.01.204	Neomycinsulfat	1303033-01	2
phnoix	Neomycinsulfat	130303301	1
Ashland/Sanacorp	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-02	1
	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Phönix	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N06	1
Caelo	Neomycinsulfat	13G09-N07	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N070129/340	1
Gehe	Neomycinsulfat	183360-0009	1
Caelo	Neomycinsulfat	24111203	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	3950/V09/17	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD35	1
VDL;24.6.14; 3,55EUR	Neomycinsulfat	1303033-02	2
Caelo	Neomycinsulfat	12276415	1

- 81 543 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 723 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Neomycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neomycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	73 366
Typ B	0	409	66	169 343
Typ C	0	334	20	81 543

Die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	86,1053 % (> 85,4737 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	94,3503 % (> 93,5028 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21771	21771	0,00	23,62
21814	21814	0,00	22,73
21894	21894	0,00	38,46
21961	21771	6,58	27,13
22276	21814	4,02	20,86
22381	22381	0,00	32,87

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Neostigminbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20717-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neostigminbromid; Neostigmini bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Neostigminbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	10144105	20717	40	20100616
Caelo	Neostigminbromid	12172304	20990	40	1403163
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816	40	AR-15-FG-014460-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919	40	20151002
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI	40	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI	40	20151002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- 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	Neostigminbromid	14256802	21816 [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919 [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	171319	23369	40
Caelo	Neostigminbromid	17131901	23373	40
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI [†]	20
Caelo	Neostigminbromid	171319	23369SI	40
Caelo	Neostigminbromid	17131901	23373SI	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.

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- 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	Neostigminbromid	13177203	2
Caelo	Neostigminbromid	13177206	6
Caelo	Neostigminbromid	131772303A	1
Caelo	Neostigminbromid	131772303B	1
Caelo	Neostigminbromid	14256802	3
Caelo	Neostigminbromid	15228103	1
Caelo	Neostigminbromid	17131901	1
Gehe	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	12172304	1
Gehe	Neostigminbromid	12172307	1
Caelo	Neostigminbromid	13177201	1
Gehe	Neostigminbromid	13177201	1

- 81 876 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neostigminbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	240	0	169 578
Typ C	0	21	0	81 876

Die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20717	20990	4,55	78,34
20990	20990	0,00	77,62
21816	21816	0,00	76,02
21919	21816	5,11	80,50

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nichtionische emulgierende Alkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20467-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alcoholes emulsificantes nonionici; Rofetan[®] NS; Romulgin[®] N

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	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 *Nichtionische emulgierende Alkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21069	40	1405257
apomix	Nichtionische em...	NS-8350010216	23274	40	20160718

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.
- 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
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	00238393	20183	50
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	00267575	20467	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	13413001	21524	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	162231	22745	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	171836	23576	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	182021	24282	40

- 169 568 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 35 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	14241503	1
Euro OTC	Nichtionische emulgierende A...	278281	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	278281	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	284009	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	292319	7
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	295568	6
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	2995568	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	306666	3
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	267575	3
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	12254402	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A...	21091302	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	255946	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	3066	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	274059	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	304997	4

- 81 862 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 820 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nichtionische emulgierende Alkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	250	0	169 568
Typ C	0	34	1	81 862

Die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrage*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,1429 % (> 88,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21069	21069	0,00	29,30
23274	21069	10,82	33,37

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20335-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinamid; Nicotinamidum; Nicotinoylamidum; Nikotinamid

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Nicotinamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nicotinamid	13097506	21364	40	20130416
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643	40	20131121
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251	40	20151203*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374	40	20160210*
Euro OTC	Nicotinamid	1610019	22874	40	20161202*
Caelo	Nicotinamid	163048	23050	40	20161123*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 560 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Nicotinamid	10L21-N09	20335	40
Fagron	Nicotinamid	L11060228	20388	40
Caelo	Nicotinamid	11001803	20399	40
Euro OTC	Nicotinamid	1003025-03	20407	40
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	20577	40
Caelo	Nicotinamid	11001809	20647	40
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643 [†]	20
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374 [†]	20
Caelo	Nicotinamid	161136	22434	60
Caelo	Nicotinamid	161136	22625	40
Caelo	Nicotinamid	163048	23038	40
Euro OTC	Nicotinamid	1707001	23555	40
Caelo	Nicotinamid	173419	23785	40
Euro OTC	Nicotinamid	1801039	23957	40

- 169258 Spektren aus insgesamt 3649 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 51 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nicotinamid	11401052	1
Phoenix	Nicotinamid	1211031-02	1
Fagron	Nicotinamid	12J02-B03	1
Caelo	Nicotinamid	13097504	1
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	4
Caelo	Nicotinamid	13097506	1
Euro OTC	Nicotinamid	131002501	1
Caelo	Nicotinamid	13352002	1
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-01	4
Caelo	Nicotinamid	14246806	1
Euro OTC	Nicotinamid	1503024-01	2
Caelo	Nicotinamid	1511010-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1511010-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1601045-01	2
Euro OTC	Nicotinamid	1610019-01	3
Caelo	Nicotinamid	1610019-01	1
Caelo	Nicotinamid	16304803	1
Euro OTC	Nicotinamid	1707001-01	2
Euro OTC	Nicotinamid	1801039-01	1
Fagron	Nicotinamid	10L21-N09	1
Fagron	Nicotinamid	L14020084	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Nicotinamid	1106044-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-02	1
Euro OTC	Nicotinamid	11208021	1
Euro OTC	Nicotinamid	1211031-01	2
Euro OTC	Nicotinamid	1211031-02	1
Noweda	Nicotinamid	12133403	2
Caelo	Nicotinamid	12133403	1
Caelo	Nicotinamid	12268302	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	221406112411	1
Euro OTC	Nicotinamid	1106044-01	2
Gatt-Koller	Nicotinamid	4456/10104110	1
VDL;16.04.15;5,60EUR	Nicotinamid	1408019-01	1

- 81 846 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 805 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	560	0	169 258
Typ C	0	51	0	81 846

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 88,2353 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21364	22251	5,61	72,71
21643	22374	2,16	71,92
22251	22251	0,00	72,78
22374	22374	0,00	71,33
22874	22874	0,00	72,76
23050	23050	0,00	72,94

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20383-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinsäure; Acidum nicotinicum; Niacin; Nikotinsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Nicotinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692	40	AR-15-FG-008938-01
Fagron	Nicotinsäure	16H19-B02-330121	23225	40	AR-17-FG-016013-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Nicotinsäure*.
- 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
Fagron	Nicotinsäure	L10070324	20383	40
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692 [†]	20
Euro OTC	Nicotinsäure	1801021	23954	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09	1
gonmisol	Nicotinsäure	17-18/NCN(P)/B/008	1
Fagron	Nicotinsäure	L17120080	1
AppliChem	Nicotinsäure	2Q006387	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	4	0	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21692	21692	0,00	91,56
23225	23225	0,00	86,87

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Norethisteronacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20797-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetat; Norethisteronum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Norethisteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Norethisteronace...	12L14-N03	20797	40	1401558
Euro OTC	Norethisteronace...	1306033-01	21627	20	1511684
Caelo	Norethisteronace...	15417004	23122	40	1711489

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 486 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Norethisteronacetat*.
- 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
Fagron	Norethisteronacetat	11C10-N03	20230	40
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-01	21627 [†]	40
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-325225	23171	40
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341608	23918	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 20 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-02	2
Fagron	Norethisteronacetat	13D19-N06	1
Bombastus	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Fagron	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Caelo	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Fagron	Norethisteronacetat	14d08-b01-292736	1
Fagron	Norethisteronacetat	14D08-B01-292738	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-299313	1
Fagron	Norethisteronacetat	14h29-b03-310697	1
Caelo	Norethisteronacetat	15417008	1
Fagron	Norethisteronacetat	23071509	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01	1
Fagron	Norethisteronacetat	10L22-N01	1
Fagron	Norethisteronacetat	11H22-N03	2
Fagron	Norethisteronacetat	12C06-N10	2
Fagron	Norethisteronacetat	22061206	1
Fagron	Norethisteronacetat	13D19-No6	1

- 81 877 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Norethisteronacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	73 486
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	20	0	81 877

Die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20797	20797	0,00	14,90
21627	21627	0,00	12,93
23122	23122	0,00	9,80

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nystatin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20116-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nystatin; Nystatinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Nystatin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nystatin	16272214	23711	40	20160929
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	24103	40	1807445

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.
- 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
Euro OTC	Nystatin	281103201	20116	80
Caelo	Nystatin	10280622	20267	30
Caelo	Nystatin	11069721	20473	40
Fagron	Nystatin	16L21-B01-338864	23712	40
Euro OTC	Nystatin	1612001-03	23727	40
Caelo	Nystatin	17025110	23984	40
Audor Pharma	Nystatin	AP4018717N	23985	40

- 169 508 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 246 Spektren von 130 *Apo-Ident*-Kunden aus 83 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 82 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nystatin	1/0913	2
Caelo	Nystatin	2091304	1
Caelo	Nystatin	3101201	1
Caelo	Nystatin	6082013B	1
Euro OTC	Nystatin	1105032-01	1
Caelo	Nystatin	11069704	1
Caelo	Nystatin	11069706	2
Caelo	Nystatin	11069719	1
Caelo	Nystatin	11069716	1
Caelo	Nystatin	11069730	1
Caelo	Nystatin	11069731	1
Hersteller: EuRho	Nystatin	1107036-01	1
Euro OTC	Nystatin	1107036-01	6
EuRho/Anzag	Nystatin	1107036-01	1
Gehe	Nystatin	1107036-01	1
Euro OTC	Nystatin	1107046-01	3
Caelo	Nystatin	1107046-01	2
Gehe	Nystatin	1107046-01	1
Euro OTC	Nystatin	110704601	1
Sanacorp	Nystatin	1107046-01	1
EuRho	Nystatin	1107046-01	1
Europharm/Otto	Nystatin	1107046-01	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	1111057-01	3
Euro OTC	Nystatin	1111057-01	6
Euro OTC	Nystatin	111105701	1
Phönix/Euro	Nystatin	1111057-01	1
Gehe	Nystatin	1111057-01	1
EuRho/Gehe	Nystatin	1111057-01	1
Phönix/EuRho	Nystatin	1111057-01	1
Audor Pharma	Nystatin	11C07-N05N	1
Fagron	Nystatin	11C21-N10	1
Fagron	Nystatin	11K11-N04	1
Fagron	Nystatin	11K11-No4	1
Fagron	Nystatin	11L21-N02	1
Caelo	Nystatin	12017003	1
Caelo	Nystatin	12017004	4
Anzag 06.08.12	Nystatin	12017004	1
Phönix	Nystatin	12017005	3
Caelo	Nystatin	12017009	1
Caelo	Nystatin	12017010	2
Caelo	Nystatin	12017011	2
Phönix Gotha	Nystatin	12017011	1
Caelo	Nystatin	12017015	2
Noweda	Nystatin	1207009-01	1
Euro OTC	Nystatin	1207009-01	6
DSM Caïua S.p.A	Nystatin	1207009-01	1
EuRho	Nystatin	1207009-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nystatin	1207009-02	3
Phönix	Nystatin	1207009-02	2
Caelo	Nystatin	120700902	1
Euro OTC	Nystatin	121024-01	1
Euro OTC	Nystatin	1212024-01	18
Euro OTC	Nystatin	121202401	1
Phönix	Nystatin	1212024-01	2
AHD, 02.09.2013	Nystatin	1212024-01	1
Euro OTC	Nystatin	1212024-02	16
Gehe	Nystatin	1212024-02	2
Caelo	Nystatin	12138021	2
Caelo	Nystatin	12158004	4
Caelo	Nystatin	12158005	1
Caelo	Nystatin	12158006	8
Caesar&lorenz,Anzag	Nystatin	12158008	3
Caelo	Nystatin	12158008	6
Gehe	Nystatin	12158008	1
Caelo	Nystatin	12158009	1
Großhandel	Nystatin	12158010	1
Caelo	Nystatin	12158010	5
Phönix	Nystatin	12158010	1
Caelo	Nystatin	12158019	5
Caelo	Nystatin	12158020	1
Caelo	Nystatin	12158021	7
Bombastus	Nystatin	12158022	1
Caelo	Nystatin	121580921	1
Caelo	Nystatin	12158022	1
Caelo	Nystatin	12158004	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	1218008	1
Euro OTC	Nystatin	127009-02	1
Fagron	Nystatin	12C29-N09	3
Fagron	Nystatin	12G04-N12	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-01	5
Gehe	Nystatin	1307053-01	2
Euro OTC	Nystatin	130705301	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-02	2
Caelo	Nystatin	13173401	10
Caelo	Nystatin	13101202	1
Caelo	Nystatin	13101201	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	13173401	4
Klenk	Nystatin	13173401	4
Caelo	Nystatin	13173408	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	13173408	1
Caelo	Nystatin	13173410	1
Caesar&lorenz,AHC	Nystatin	14196509	2
Fagron	Nystatin	13C11-N08	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Nystatin	14363512	1
Caelo	Nystatin	14363512	1
Caelo	Nystatin	14363514	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-01	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-02	1
Caelo	Nystatin	15335310	1
Caelo	Nystatin	15335313	1
Euro OTC	Nystatin	19500711	1
Fagron	Nystatin	20121202	1
Euro OTC	Nystatin	2811032-01	1
Anzag	Nystatin	2902041-02	1
Fagron	Nystatin	4014376	1
Phönix Gotha	Nystatin	4014941	1
Euro OTC	Nystatin	4014991	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Nystatin	AP11G07-N12N	1
Audor Pharma	Nystatin	AP11K11-N04N	1
Euro OTC	Nystatin		1
Caelo	Nystatin	C129330	1
Euro OTC	Nystatin	C129440	1
Euro OTC	Nystatin	C129531	2
Euro OTC	Nystatin	C129854	1
Caelo	Nystatin	11069724	1
Gehe	Nystatin	1207009-01	1
AHD	Nystatin	1212024-01	1
Sanacorp	Nystatin	1212024-02	1
Phönix	Nystatin	1212024-02	1
EUro/AHD	Nystatin	1307053-01	1
Gehe	Nystatin	1307053-02	1

- 81 651 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 751 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nystatin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 506
Typ B	0	160	150	169 508
Typ C	0	43	203	81 651

Die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	51,6129 % (> 50,6452 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	17,4797 % (> 16,2602 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23711	24103	5,47	18,21
24103	24103	0,00	17,89

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Octenidindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20759-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Octenidindihydrochlorid; Octenidini dihydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro...	12115202	20759	40	20120511
Caelo	Octenidindihydro...	13071407	20988	40	1407345
Caelo	Octenidindihydro...	13166806	21331	40	20130718

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro...	15275502	21888	40	20150910
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947	40	1604116
Caelo	Octenidindihydro...	170423	23307	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro...	163355	23309	40	20170403*
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947SI	40	1604116
Caelo	Octenidindihydro...	170423	23307SI	40	20170214*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 226 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.
- 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	Octenidindihydrochlorid	15275502	21888 [†]	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	21947 [†]	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	160330	22485	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	180174	24023	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	21888SI	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	21947SI [†]	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	163355	23309SI	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	180174	24023SI	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.

- 169518 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 150 Spektren von 84 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 51 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	816M-03732	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Octenidindihydrochlorid	2042015	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166801	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166808	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166810	1
Apomix/Noweda	Octenidindihydrochlorid	13166813	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006202	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006203	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	15006207	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006207	5
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	15006210	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1515E-03732	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	152755020	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275503	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356603	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356703	8
Fagron	Octenidindihydrochlorid	15356703	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032803	5
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	16032803	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032901	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032902	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032903	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032909	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032910	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033002	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033001	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16277802	9
Celo	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Bombastus	Octenidindihydrochlorid	16277803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16302910	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325304	5
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325304	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325305	4
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325406	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325408	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325410	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335502	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335504	4
Caesar&Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335505	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335506	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335507	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335508	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335509	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335510	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042302	2
Caesar&Loretz GmbH, 14...	Octenidindihydrochlorid	17042302	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042304	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042305	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042903	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218501	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218503	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1711160HC/16335509	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218506	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18017402	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356602	1

- 81 747 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 781 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Octenidindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	73 226
Typ B	0	300	0	169 518
Typ C	0	148	2	81 747

Die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,6667 % (> 96,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20759	23309	5,57	28,42
20988	20988	0,00	28,08
21331	21947	6,02	30,83
21888	21947	4,10	42,87
21947	21947	0,00	36,90
23307	23307	0,00	29,87
23309	23309	0,00	27,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ofloxacin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21047-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ofloxacin; Ofloxacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ofloxacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21047	40	1403155
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918	40	20151006
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	23090	40	1707611

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 430 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.
- 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
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21052	40
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918 [†]	20
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754	40
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811SI	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918SI	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	23090SI	30
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753SI	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754SI	40

- 169 388 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 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.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	2
Caelo	Ofloxacin	15H19-B01	1
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-314470	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ofloxacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 466
Typ B	0	412	18	169 388
Typ C	0	4	0	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,8140 % (> 95,1163 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21047	21047	0,00	20,74
21918	23090	14,53	30,06
23090	23090	0,00	19,04

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Omeprazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21098-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Omeprazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21787	40	1507407
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22890	40	20151124
Inresa	Omeprazol	OPFP14017/21072016	23273	40	20150428

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.
- 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
Molekular	Omeprazol	150908	21098	40
Inresa	Omeprazol	0PFP14017	21787 [†]	20
Inresa	Omeprazol	0PFP14017	21796	60
Inresa	Omeprazol	0PFP14017	22284	60
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22740	40
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	23272	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Omeprazol	15B26-B40-305669	3
Fagron	Omeprazol	15K12-B02	2
Fagron	Omeprazol	15k12-B02	1
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	3
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-525174	2
Fagron	Omeprazol	16120-B03-328940	1
Fagron	Omeprazol	0PFP16030	1
Fagron	Omeprazol	16B16-B01-52535	1

- 81 883 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 825 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Omeprazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	260	0	169 558
Typ C	0	14	0	81 883

Die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21787	21787	0,00	60,33
22890	21787	4,26	62,10
23273	21787	4,17	65,78

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ornithinaspartat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20842-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinaspartat; L-Ornithinaspartat; Ornithini aspartas; Ornithinum asparticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ornithinaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	20842	40	1402571
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694	30	1506279
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710	40	1506280

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22600	40	20141110
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018	22924	40	20161213*
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018-01	23198	40	20161213
Fagron	Ornithinaspartat	17I21-B05-342561	23864	40	1804455

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 316 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 195 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.
- 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
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1107045-01	20439	40
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694 [†]	15
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710 [†]	20
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22599	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1711015	23899	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1805026	24125	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

- 169 623 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ornithinaspartat	1501049-01	1
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	2
Euro OTC	Ornithinaspartat	L-1304034-01	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinaspartat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	73 316
Typ B	0	155	40	169 623
Typ C	0	1	3	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

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 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	79,4872 % (> 77,9487 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20842	20842	0,00	63,81
21694	21694	0,00	56,33
21710	21710	0,00	44,80
22600	21710	10,87	46,11
22924	22924	0,00	49,55
23198	21694	8,33	57,79
23864	23864	0,00	44,58

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ornithinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20389-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinhydrochlorid; L-Ornithinhydrochlorid; Ornithini hydrochloridum; Ornithinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Ornithinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinhydrochl...	13A03-N05	20967	40	1403094
Euro OTC	Ornithinhydrochl...	1307028-01	21622	80	20130813
Euro OTC	Ornithinhydrochl...	1605011	22573	40	20160601*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ornithinhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Ornithinhydrochlorid	L11050156	20389	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1307028-01	21622 [†]	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1612009	22923	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1612009-01	23009	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1704006	23159	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1803018	24085	40

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 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.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13/23-No5	1
unbekannt	Ornithinhydrochlorid	15000639	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	15A13-B03	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13A03-N05	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	315E-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	516Q-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1704006-01	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	4712A-03475	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1014I-03475	1

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	240	0	169 578
Typ C	0	9	0	81 888

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20967	20967	0,00	73,40
21622	20967	2,90	74,70
22573	22573	0,00	75,55

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxalsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20458-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxalsäure; Acidum oxalicum cryst.; Kleesäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Oxalsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxalsäure	13353901	21042	40	20131029
Caelo	Oxalsäure	12212410	21066	40	1403223
Caelo	Oxalsäure	13353918	21774	40	20131029
Caelo	Oxalsäure	171140	23688	40	20170426*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- 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	Oxalsäure	11372701	20458	40
Caelo	Oxalsäure	11098216	20462	40
Caelo	Oxalsäure	12147007	21068	40
Caelo	Oxalsäure	13353905	21453	60
Caelo	Oxalsäure	13353918	21774 [†]	20
Caelo	Oxalsäure	160502	22487	60
Caelo	Oxalsäure	153999	22488	60
Caelo	Oxalsäure	171140	23287	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169458 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxalsäure	914E-01039	1
Noweda	Oxalsäure	12212402	1
Caelo	Oxalsäure	10383104	1
Caelo	Oxalsäure	12212406	1
Caelo	Oxalsäure	12212407	1
Caelo	Oxalsäure	12212411	1
Caelo	Oxalsäure	13195408	1
Caelo	Oxalsäure	13195414	1
Caelo	Oxalsäure	13353901	1
Caelo	Oxalsäure	13353905	2
Caelo	Oxalsäure	13353907	2
Caelo	Oxalsäure	13353910	1
Caelo	Oxalsäure	13353915	1
Caesar&Loretz GmbH/ All...	Oxalsäure	13353920	1
Caelo	Oxalsäure	14334703	1
Caelo	Oxalsäure	16297401	1
Caelo	Oxalsäure	17114003	1
Caelo	Oxalsäure	4812U-01039	1
sanacorp	Oxalsäure	11098213	1
Caelo	Oxalsäure	12147010	1
Nachprüfung	Oxalsäure		1
Caelo	Oxalsäure	13195413	1

- 81 873 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxalsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der 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	153	7	73 426
Typ B	0	160	200	169 458
Typ C	0	17	7	81 873

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	95,6250 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	44,4444 % (> 43,6111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	70,8333 % (> 58,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21042	21066	4,28	75,23
21066	21066	0,00	83,42
21774	21066	2,99	78,65
23688	23688	0,00	83,59

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxetacain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 23686-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Oxetacain; Oxetacainum; Oxethazain

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Oxetacain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxetacain	172498	23686	40	20190925*
Audor	Oxetacain	AP010-160120	24104	40	1809415

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 50 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.
- 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	Oxetacain	17249805	23916	50

- 169 768 Spektren aus insgesamt 3662 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Oxetacain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Oxetacain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxetacain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 506
Typ B	0	50	0	169 768
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23686	23686	0,00	22,87
24104	24104	0,00	20,61

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybuprocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20958-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybuprocainhydrochlorid; Oxybuprocaini hydrochloridum; Oxybuprocainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* 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 *Oxybuprocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybuprocainhydr...	13D16-N12	20958	40	1402060
Fagron	Oxybuprocainhydr...	13J24-B07-295015	21799	40	AR-15-FG-014812-02
Fagron	Oxybuprocainhydr...	15A26-B07-306787	21922	40	20150203
Fagron	Oxybuprocainhydr...	17G21-B03-338576	23745	40	20170823

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.
- 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
zu erfassen	Oxybuprocainhydrochlorid	zu erfassen	20159	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	21799 [†]	20
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	21922 [†]	20
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23719	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23720	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23752	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	21799SI	60
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	21922SI	60

- 169 498 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13C01-N01	4
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13H13-N050001/18	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24B07295015	1
Caelo	Oxybuprocainhydrochlorid	14G21B02300384	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	12L19N01	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13h13-n05	2
Klenk	Oxybuprocainhydrochlorid	3613M-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	3613N-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	4612M-03639	2

- 81 882 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 823 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybuprocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	294	26	169 498
Typ C	0	13	2	81 882

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	91,8750 % (> 90,9375 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20958	20958	0,00	41,13
21799	21799	0,00	43,15
21922	20958	9,12	39,93
23745	20958	10,88	42,08

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybutyninhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20565-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybutyninhydrochlorid; Oxybutynini hydrochloridum; Oxybutyninum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* 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 *Oxybutyninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybutyninhydroc...	13H26-B03-290572	21543	40	AR-15-FG-002173-01
Fagron	Oxybutyninhydroc...	14A29-B09-293841	21704	30	20140227
Fagron	Oxybutyninhydroc...	14I16-B03-312059	22732	40	20141007

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 476 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 195 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	12D24-N07	20565	80
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-290572	21543 [†]	20
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-293841	21704 [†]	15
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-321181	23268	40
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	23995	40

- 169 623 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	127979	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300207	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-307322	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14a29-b09-307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03-300207	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-b03-315220	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-315221	2
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-32891613	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	1607080	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-322538	4
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-328916	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-b03-328916	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	1709250/16I23-B03-33	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-287325	1

- 81 867 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 814 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Oxybutyninhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybutyninhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	73 476
Typ B	0	195	0	169 623
Typ C	0	25	5	81 867

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,9231 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	83,3333 % (> 73,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21543	21543	0,00	34,84
21704	21543	3,37	34,77
22732	21543	2,68	35,93

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxytetracyclinydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20090-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxytetracyclinydrochlorid; Oxytetracyclini hydrochloridum; Oxytetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Oxytetracyclinydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxytetracycliny...	12130001	20847	40	20120530
Fagron	Oxytetracycliny...	13D08-N11	20848	60	20110131
Caelo	Oxytetracycliny...	12328103	21039	40	20121214

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1306022-02	21600	40	1507542
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1506037	21836	40	20150721*
Fagron	Oxytetracyclinhy...	15D29-B99-309066	21915	40	20150522
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1506037	21999	40	20150721*
Caelo	Oxytetracyclinhy...	16077002	22503	40	AR-16-FG-011460-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025	22546	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025-01	22658	40	AR-16-FG-014422-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025	22669	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1602025-02	22839	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1701034	23137	40	20170314*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy...	1701035-02	23970	40	20170314

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 580 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 73 006 Spektren aus insgesamt 1595 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 300 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 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	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	20847 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	21600 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	21836 [†]	20
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-309066	21915 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	21999 [†]	20
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	22846	40
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23226	40
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23417	40
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	173168	23786	40
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	23971	40

- 169518 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 433 Spektren von 155 *Apo-Ident*-Kunden aus 104 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 92 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	5041402	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	912A-02865	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	16
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12091405	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	11
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	29
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602201	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	17
	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-03	6
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602203	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13I26-N11	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	3
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	4
Fagropn	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290732	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290732	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301465	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407011202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	14070120-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	14
	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701201	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	14
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	6
Alliance	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	1
Norbrook/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-09	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128003	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128003	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128004	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301464	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301465	1
Fagro/Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301464	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15051507	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060108	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	2
Caesar&Loretz GmbH	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	2
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	21
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603701	1
Norbrook Lab.Ltd.	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	2
Laborchemie Apolda/Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	24
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603702	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-03	13
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603703	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15116-b02-322907	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060377-01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322907	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	18
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202501	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	14
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finteler Apotheke	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202502	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-1	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16044007	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077001	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077002	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077003	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077007	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	2
caesar	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077009	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077011	1
Apomix/Kehr	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077014	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077016	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1607716	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340605	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	4
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	8
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1703130H/1602025-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	3-45703A	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	28011505	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	4-49732A-2	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	513E-02865	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1011045-01	3
Spangropharm	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	11
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-61	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336509	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336510	6
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336509	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	12050-28	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	11D11-N04	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	9
phönix, 24.01.2013	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502801	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502802	2
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205222-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	3
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328104	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328104	1
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1232814	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	7
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	3
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12g10-n04	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	10
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-29073	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	21021305	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	700116	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	2-28230A	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	C22H25CIN209	1
	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	1

- 81 464 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 733 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxytetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	580	0	73 006
Typ B	0	300	0	169 518
Typ C	0	421	12	81 464

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,2286 % (> 96,5358 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20847	21999	7,44	34,92
20848	22503	12,14	34,23
21039	21600	6,70	37,67
21600	21600	0,00	38,31
21836	21836	0,00	33,40
21915	21836	15,86	34,48
21999	21999	0,00	36,52
22503	22503	0,00	35,74
22546	22546	0,00	32,91
22658	22658	0,00	31,41
22669	22669	0,00	33,02
22839	22503	11,07	34,92
23137	23137	0,00	31,26
23970	23137	8,03	31,94

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Palmitoylascorbinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21053-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmitoylascorbinsäure; Acidum palmitoylascorbinicum; Ascorbylis palmitas; Ascorbylpalmitat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* 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 *Palmitoylascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Palmitoylascorbi...	13K04-N01	21053	40	1403226
Fagron	Palmitoylascorbi...	13C06-B40-291206	21665	40	20140306
Fagron	Palmitoylascorbi...	15F01-B99-309774	21851	40	20150615
Fagron	Palmitoylascorbi...	17E18-B06-335527	23520	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbi...	17E18-B06-335527	23520SI	40	20170606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Palmitoylascorbinsäure*.
- 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
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	21665 [†]	20
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-309774	21851 [†]	20
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	23987	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	24098	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	23987SI	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	24098SI	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 56 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15f01-b99-309774	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-330625	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	2
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica EthicsGmbH/Sa...	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74962	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	77773	2
Bionorica Ethics	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica Ethics7Noweda	Palmitoylascorbinsäure	82275	2
Bionorica Ethics/ Noweda	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Bionorica ethics	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	14I03-N01	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	3
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525122	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-329375	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16810-B04525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04324111	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B-B04-525283	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-329375	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-326543	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525358	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525380	2
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525358	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18b06334914	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-340474	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K45532790	2
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	85532	1
PHOENIX 30.06.2014	Palmitoylascorbinsäure	UQ21206229	1

- 81 841 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 801 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Palmitoylescorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmitoylescorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 386
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	55	1	81 841

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylescorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,2143 % (> 92,8571 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21053	21053	0,00	58,38
21665	21053	13,14	52,23
21851	21053	14,57	51,96
23520	21053	7,93	55,91

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pankreas-Pulver**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20976-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pankreas-Pulver; Pancreatinum; Pancreatis pulvis; Pankreatin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Pankreas-Pulver* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pankreas-Pulver	13118902	20976	40	1402190
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481	40	20131218
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	22482	40	20160527*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pankreas-Pulver*.
- 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	Pankreas-Pulver	10327501	20234	40
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481 [†]	20
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	22482 [†]	20
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	23757	40
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	23758	40
Caelo	Pankreas-Pulver	173226	23797	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 6 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*.
- 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	Pankreas-Pulver	13118905	2
Caelo	Pankreas-Pulver	150082111	1
Caelo	Pankreas-Pulver	15082111	1
Caelo	Pankreas-Pulver	15348705	2

- 81 891 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pankreas-Pulver* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	6	0	81 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20976	20976	0,00	24,33
21481	20976	13,94	27,85
22482	22482	0,00	27,52

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Papaverinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20481-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Papaverinhydrochlorid; Papaverini hydrochloridum; Papaverinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Papaverinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Papaverinhydroch...	13324310	21735	40	20130920
Caelo	Papaverinhydroch...	123161	23054	40	20121127*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Papaverinhydrochlorid*.
- 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	Papaverinhydrochlorid	09157221	20227	40
Fagron	Papaverinhydrochlorid	11L05-N10	20481	40
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324310	21735 [†]	20
Caelo	Papaverinhydrochlorid	163159	23053	40
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315911	23928	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166105	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12316105	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	15160608	2
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	13324306	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Papaverinhydrochlorid	2927/07131314	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	9157221	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	12166101	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166112	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324307	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	91964419	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid		1

- 81 885 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Papaverinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	180	0	169 638
Typ C	0	10	2	81 885

Die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21735	23054	11,92	49,36
23054	23054	0,00	42,12

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Paracetamol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20972-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Paracetamol; Acetaminophen; Paracetamolium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Paracetamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	20972	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	20973	40	1402296
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	20974	40	1402297
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598	40	20120123
Caelo	Paracetamol	15075706	22608	40	20150424

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Paracetamol*.
- 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
zu erfassen	Paracetamol	zu erfassen	20160	40
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598 [†]	20
Caelo	Paracetamol	15075707	22822	40
Caelo	Paracetamol	170284	23852	40
Caelo	Paracetamol	180830	24053	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 41 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Paracetamol	11300120	4
Caelo	Paracetamol	10325020	1
Caelo	Paracetamol	12G23-N04	1
Caelo	Paracetamol	13082005	1
Caelo	Paracetamol	13082008	1
Caelo	Paracetamol	13082010	3
Caelo	Paracetamol	13082011	1
Caelo	Paracetamol	13B05-N04	1
Caelo	Paracetamol	15075704	5
Caelo	Paracetamol	15075708	1
Caelo	Paracetamol	15217704	1
Caelo	Paracetamol	15217708	1
Caelo	Paracetamol	15217710	1
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	15245901	1
Caelo	Paracetamol	15245901	1
Jenne	Paracetamol	15245901	1
Caelo	Paracetamol	15245902	2
Euro OTC	Paracetamol	17028409	1
Caelo	Paracetamol	1814U-02045	1
Caelo	Paracetamol	2815I-02045	1
Caelo	Paracetamol	1912M-02045	1
Caelo	Paracetamol	10325017	1
Caelo	Paracetamol	10065102	1
Caelo	Paracetamol	10325018	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-01	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	1
Caelo	Paracetamol	11300108	1
Caelo	Paracetamol	11300113	2
Caelo	Paracetamol	Paracetamol1	1
Caelo	Paracetamol	Paracetamol2	1

- 81 856 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 805 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Paracetamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	165	15	169 638
Typ C	0	33	8	81 856

Die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	91,6667 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	80,4878 % (> 73,1707 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20972	20972	0,00	58,51
20973	20973	0,00	59,03
20974	20974	0,00	60,55
21598	20972	2,00	58,73
22608	20972	16,20	50,65

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Patentblau V
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20469-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Patentblau V; E131; Patentblau V, E131

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* 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 *Patentblau V* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Patentblau V	12364206	21384	40	1508043
Caelo	Patentblau V	12364206	21385	40	20130110
Caelo	Patentblau V	13351803	21695	40	20131114
Caelo	Patentblau V	13351807	22387	40	1702362
Caelo	Patentblau V	16306902	23215	40	20161220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Patentblau V*.
- 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	Patentblau V	10379902	20209	40
Caelo	Patentblau V	11138401	20469	40
Caelo	Patentblau V	13351803	21695 [†]	20
Caelo	Patentblau V	16306902	23214	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 23 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*.
- 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	Patentblau V	11305303	3
Caelo	Patentblau V	12364206	4
Caelo	Patentblau V	13351807	5
Caelo	Patentblau V	13351808	2
Caelo	Patentblau V	15060204	1
Caelo	Patentblau V	17034204	1
Noweda	Patentblau V	10273001	1
Noweda	Patentblau V	11138402	1
Caelo	Patentblau V	11305302	1
Caelo	Patentblau V	12364202	1
Caelo	Patentblau V	13351803	1
Caelo	Patentblau V	12364204	1
Caelo	Patentblau V		1

- 81 874 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 820 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patentblau V* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 386
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	22	1	81 874

Die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,6522 % (> 82,6087 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21384	21384	0,00	107,31
21385	21384	1,17	106,66
21695	22387	21,85	106,13
22387	22387	0,00	104,81
23215	21384	25,06	105,31

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 22532-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenazon; Phenazonum; Phenylmethylpyrazolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Phenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22532	40	AR-16-FG-011360-01
Caelo	Phenazon	15415107	22827	40	20151215
Caelo	Phenazon	181347	24259	40	20180629*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Phenazon*.
- 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	Phenazon	15415101	22576	40
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22720	40
Caelo	Phenazon	170836	23302	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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 *Phenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenazon	18061101	1

- 81 896 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 832 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	1	0	81 896

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8857 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22532	22532	0,00	42,24
22827	24259	7,37	36,60
24259	24259	0,00	36,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pheniraminmaleat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20694-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Avil[®]; Pheniraminhydrogenmaleat; Pheniramin maleas; Pheniraminum maleinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* 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 *Pheniraminmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pheniraminmaleat	12200502	20694	40	1401559
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-02	20756	40	20111122
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	20928	40	20130530

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pheniraminmaleat*.
- 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	Pheniraminmaleat	15172702	22790	40
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021	23384	40
Caelo	Pheniraminmaleat	173167	23821	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 33 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-295293	3
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-302272	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1209032-01	2
Caelo	Pheniraminmaleat	12352602	1
Cealo	Pheniraminmaleat	12352608	1
Fagron	Pheniraminmaleat	1411044-01	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-02	2
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-01	1
Supriya LifeScience Ltd. . .	Pheniraminmaleat	14C25-B01	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-29540	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-307150	2
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25-b01-307150	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25b01307150	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172704	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172711	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021-01	3
Caelo	Pheniraminmaleat	9276210	1
Caelo	Pheniraminmaleat	17316702	1
Supriya LifeScience Ltd. . .	Pheniraminmaleat	SLL/P/1213063	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352604	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12I06-N02	1
Alliance Healthcare	Pheniraminmaleat	12L04-N05	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12L04-N05	1
Fagron	Pheniraminmaleat	32/06-N02	1

- 81 864 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pheniraminmaleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	31	2	81 864

Die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,9394 % (> 84,8485 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20694	20694	0,00	52,89
20756	20694	16,44	54,04
20928	20694	7,95	50,59

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylbutazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20447-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenylbutazon; Phenylbutazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Phenylbutazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Phenylbutazon	14057202	21379	40	20140321
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605	40	AR-15-FG-005687-01
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855	40	20150805*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Phenylbutazon*.
- 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	Phenylbutazon	102629010	20447	40
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605 [†]	20
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855 [†]	20
Caelo	Phenylbutazon	161121	22471	60
Euro OTC	Phenylbutazon	1604033	22563	40
Euro OTC	Phenylbutazon	1804018	24122	40

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 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.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.
- 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	Phenylbutazon	15218502	1
Euro OTC	Phenylbutazon	170612PB/1604033-01	1
Fagron	Phenylbutazon	11H26-N02	1
Caelo	Phenylbutazon	10262901	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylbutazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	220	0	169 598
Typ C	0	4	0	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21379	21855	3,75	45,55
21605	21605	0,00	43,91
21855	21855	0,00	44,04

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylephrinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20567-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenylephrinhydrochlorid; Phenylephrini hydrochloridum; Phenylephrinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Phenylephrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenylephrinhydr...	12J19-B40-288254	21051	40	20131210
Fagron	Phenylephrinhydr...	14H13-B02-308438	21960	40	AR-16-FG-008920-01
Fagron	Phenylephrinhydr...	16A20-B07-317987	22388	40	AR-16-FG-013385-01
Euro OTC	Phenylephrinhydr...	1704009	23394	40	20170524*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Phenylephrinhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	11L22-N10	20567	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	11L22-N10	20594	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	21960 [†]	20
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	23263	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	23267	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 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.

- 43 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	10091504	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12J19-B40-288253	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293844	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293845	1
Jenne	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299814	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299816	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02-299817	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02299817	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-309892	3
Phoenix	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08-316796	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-323398	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	1021402	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17c23-b04-333880	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12C08-N17	1
Noweda	Phenylephrinhydrochlorid	12F01-N20	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12F01-N20	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12g19-n04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13A03-N09	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12G19-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13a03-n09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13B14-N03	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13D09-N02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	CH12F01-N20	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13G10-N04	1

- 81 854 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 806 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylephrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	141	39	169 638
Typ C	0	43	0	81 854

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	78,3333 % (> 76,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 86,0465 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21051	21960	2,23	35,30
21960	21960	0,00	37,02
22388	22388	0,00	35,36
23394	23394	0,00	37,65

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenytoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20949-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenytoin; Diphenylhydrantoin; Diphenylhydrantoinum; Phenytoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Phenytoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	20949	40	1401380
Fagron	Phenytoin	15E12-B05-312661	22271	30	20150519

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 516 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 175 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*.
- 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
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	20678	40
Fagron	Phenytoin	15E12-B05-312661	22271 [†]	15
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23110	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23377	40
Fagron	Phenytoin	17L22-B04-345861	23994	40

- 169 643 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Phenytoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenytoin	12C27N13	1
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	1
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenytoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	70	0	73 516
Typ B	0	175	0	169 643
Typ C	0	3	0	81 894

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20949	20949	0,00	96,21
22271	20949	5,79	98,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pilocarpinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21519-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pilocarpinhydrochlorid; Pilocarpini hydrochloridum; Pilocarpinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Pilocarpinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pilocarpinhydroc...	12217319	21519	40	1501660
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1305044-01	21629	40	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1603047	22553	40	20160429*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pilocarpinhydroc...	17124208	23371	40	20170607
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1305044-01	21629SI	40	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc...	1603047	22553SI	40	20160429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 500 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.
- 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	Pilocarpinhydrochlorid	09234907	20105	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518	60
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21519 [†]	20
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	21629 [†]	20
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171595	23337	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518SI	60

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	21629SI [†]	20
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171595	23337SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	23371SI	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140SI	40

- 169318 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 40 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-02	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217316	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	13050-14-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	5
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	2
Euro OTG	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	13H24-N03	1
Gehe	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	1
Leyhs	Pilocarpinhydrochlorid	15198701	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-01	3
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17236401	1
Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	10CD04	1
Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	11037801	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1116190	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-01	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Sanacorp	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217307	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12K07-N09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	2211112032607	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	25051303	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	2909041V-02	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	Euroo	1

- 81 857 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 808 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Pilocarpinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pilocarpinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	493	7	169 318
Typ C	0	34	6	81 857

Die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	98,6000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	85,0000 % (> 77,5000 %)

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
21519	21519	0,00	36,95
21629	21519	5,61	39,26
22553	22553	0,00	36,49
23371	21519	4,90	40,34

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Poloxamer 407**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20540-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Poloxamer 407; Poloxamera

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Poloxamer 407* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Poloxamer 407	14196101	21652	40	AR-14-FG-013090-01
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	21726	40	20140806
Caelo	Poloxamer 407	16242605	23257	40	20160915

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Poloxamer 407*.
- 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	Poloxamer 407	12044205	20540	40
Caelo	Poloxamer 407	12044205	20568	40
Caelo	Poloxamer 407	12044202	20607	40
Caelo	Poloxamer 407	14196101	21652 [†]	20
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	21726 [†]	20
Caelo	Poloxamer 407	170486	23311	40
Caelo	Poloxamer 407	172921	23810	40
Caelo	Poloxamer 407	181607	24219	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Poloxamer 407	315E-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	914I-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	12286806	1
Caelo	Poloxamer 407	13133203	2
Caelo	Poloxamer 407	13133207	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Caelo	Poloxamer 407	14196101	2
Sanacorp	Poloxamer 407	14196101	2
Caelo	Poloxamer 407	14196104	1
Caelo	Poloxamer 407	14196105	1
Caelo	Poloxamer 407	14196108	3
Caelo	Poloxamer 407	14359501	1
Caelo	Poloxamer 407	15397802	5
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	15183102	1
Fagron	Poloxamer 407	15183103	1
Caelo	Poloxamer 407	15397803	1
Fagron	Poloxamer 407	15A26-B03-303503	1
Caelo	Poloxamer 407	16189302	4
Caelo	Poloxamer 407	16242601	1
Caelo	Poloxamer 407	17292101	2
Fagron	Poloxamer 407	5315I-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	AKD16	1
Fagron	Poloxamer 407	WPWI610C	1
Phonix	Poloxamer 407	12/13-N10	1
Caelo	Poloxamer 407	12286801	2
Caelo	Poloxamer 407	12286805	1
Fagron	Poloxamer 407	12K23-N03	1
Caelo	Poloxamer 407	13133201	1
Noweda	Poloxamer 407	13133201	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Fagron	Poloxamer 407	5211Q-07027	1
Caelo	Poloxamer 407	16242605	1
Caelo	Poloxamer 407	18025101	1

- 81 850 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 802 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Poloxamer 407* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	44	3	81 850

Die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,6170 % (> 87,2340 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21652	21652	0,00	46,27
21726	21652	4,16	44,17
23257	21652	3,52	48,06

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Polymyxin-B-sulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20853-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Polymyxin-B-sulfat; Polymixinum-B-sulfuricum; Polymyxini B sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Polymyxin-B-sulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	20853	40	1402691
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094	39	20130829
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	21258	40	1410347

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	21329	40	1411033
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584	40	20130612
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595	40	AR-15-FG-001516-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957	40	20140708
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980	40	AR-16-FG-005387-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323	40	20150902
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451	40	20160318*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016	22542	40	20160509*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 439 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 73 147 Spektren aus insgesamt 1596 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 361 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.
- 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
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	20904	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13E06-N12	20912	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094 [†]	1

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584 [†]	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595 [†]	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957 [†]	20
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980 [†]	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323 [†]	20
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451 [†]	20
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010	23012	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013	23554	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1802006	23953	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1807004	24143	40

- 169457 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 68 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	912A-03315	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	11091419	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1102013-01	1
Rondell Apotheke	Polymyxin-B-sulfat	121161	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13/13-N05	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	2
Großhandel	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	130403302	1
Euroo/Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1304033-03	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-03	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	130416	2
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13G05-N06	2
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287953	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287954	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-01	3
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	140601202	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	150500501	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296721	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	3
Bombastus	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04	2
cealo	Polymyxin-B-sulfat	16c01-b04-319432	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04-322012	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	2
GEHE	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	23051502	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1
Anzag	Polymyxin-B-sulfat	11K28-N07	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
EuRho	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Alliance Healthcare	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	4
euroct/gehe	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12D05-N01	1
phönix,24.01.2013	Polymyxin-B-sulfat	12D05-N01	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G25-N06	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	25101201	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-87953	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-315692	1

- 81 829 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 797 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Polymyxin-B-sulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polymyxin-B-sulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	439	0	73 147
Typ B	0	342	19	169 457
Typ C	0	61	7	81 829

Die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	94,7368 % (> 93,9058 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	89,7059 % (> 85,2941 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20853	20853	0,00	20,89
21094	21980	2,70	25,61
21258	21258	0,00	22,58
21329	21329	0,00	22,33
21584	21980	3,67	24,65
21595	21595	0,00	24,05
21957	21329	12,16	26,29
21980	21980	0,00	23,71
22323	21980	6,99	25,72
22451	22451	0,00	32,54
22542	22542	0,00	20,95

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Povidon 25, löslich
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20684-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Povidon 25, löslich; Kollidon® 25; Povidon K 25; Povidonum 25, solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Povidon 25, löslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon 25, lösl. ...	12032714	20684	40	1402437
Fagron	Povidon 25, lösl. ...	12E22-N05	20770	40	1411537
Caelo	Povidon 25, lösl. ...	14142103	21378	40	AR-15-FG-000596-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Povidon 25, lösl. ...	13J21-N02	22731	40	AR-16-FG-019116-01
Caelo	Povidon 25, lösl. ...	16307808	23255	40	AR-17-FG-015299-02
Fagron	Povidon 25, lösl. ...	15C12-B02-323006	23265	40	1710348
Caelo	Povidon 25, lösl. ...	180276	24044	40	20180202*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 306 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*.
- 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
Fagron	Povidon 25, löslich	12B07-N04	20559	40
Fagron	Povidon 25, löslich	12B07-N04	20635	40
Caelo	Povidon 25, löslich	172091	23619	30
Caelo	Povidon 25, löslich	180766	24245	40
Caelo	Povidon 25, löslich	181820	24246	40
Caelo	Povidon 25, löslich	182383	24291	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.

- 169 588 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 38 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	14142103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14142109	3
Caelo	Povidon 25, löslich	12032714	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14207508	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14207511	4
Caelo	Povidon 25, löslich	14207515	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15013716	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383101	3
Caelo	Povidon 25, löslich	15383102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383103	3
Fagron	Povidon 25, löslich	15C12-B02-327866	1
Fagron	Povidon 25, löslich	15C12-B02	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051101	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051104	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307812	1
Caelo	Povidon 25, löslich	17209104	3
Caelo	Povidon 25, löslich	16051108	1
Caelo	Povidon 25, löslich	12376301	1
Fagron	Povidon 25, löslich	11276509T0	1
Fagron	Povidon 25, löslich	24701988Q0	1
Caelo	Povidon 25, löslich	13323407	2
Caelo	Povidon 25, löslich	16307809	2

- 81 859 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon 25, löslich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	73 306
Typ B	0	137	93	169 588
Typ C	0	30	8	81 859

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	59,5652 % (> 58,2609 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	78,9474 % (> 71,0526 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20684	20684	0,00	18,49
20770	20770	0,00	22,12
21378	21378	0,00	17,34
22731	22731	0,00	22,81
23255	23255	0,00	14,12
23265	23265	0,00	14,74
24044	24044	0,00	18,44

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Povidon-Iod**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20472-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Povidon-Iod; Polyvidon-Iod; Polyvinylpyrrolidoni jodum; Povidonum iodinatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Povidon-Iod* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466	40	20131021
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777	40	20150211
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908	40	20150918*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	15234101	23252	40	AR-17-FG-015433-02
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	23906	40	20160708
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007	24118	40	20180525*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 380 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon-Iod	10090613	20202	40
Caelo	Povidon-Iod	10090618	20472	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	21073	40
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466 [†]	20
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777 [†]	20
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908 [†]	20
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	22675	40
Caelo	Povidon-Iod	15234109	23256	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007	23435	40
Caelo	Povidon-Iod	182385	24234	40
Caelo	Povidon-Iod	180763	24261	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.

- 169438 Spektren aus insgesamt 3652 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 59 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-02	1
Herbasinica	Povidon-Iod	10090619	1
Phönix	Povidon-Iod	1110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	11168607	1
Stumpf	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	12072605	1
Caelo	Povidon-Iod	12153106	2
Caelo	Povidon-Iod	12153110	2
Caelo	Povidon-Iod	12153116	2
Caelo	Povidon-Iod	12153119	2
Fagron	Povidon-Iod	1110013-02	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1401029-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1407032-01	5
Euro OTC	Povidon-Iod	130901001	1
Caelo	Povidon-Iod	14195810	3
Caelo	Povidon-Iod	14195813	2
Euroo/Sana	Povidon-Iod	1501029-01	3
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-01	1
Caelo	Povidon-Iod	15121402	1
Caelo	Povidon-Iod	15234101	1
Caelo	Povidon-Iod	15234109	1
Caelo	Povidon-Iod	15442405	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1603023-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007-01	2
Euroo/Phoenix	Povidon-Iod	G3115BPZ0	1
Euro OTC	Povidon-Iod	G4208BPZ0	2
Euro OTC	Povidon-Iod	110013-02	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	4
BASF, Noweda	Povidon-Iod	1110013-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Povidon-Iod	111001302	1
Caelo	Povidon-Iod	19061302	1
Caelo	Povidon-Iod	1110013-02	1
Noweda	Povidon-Iod	G0354BPZ0	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1005049-02	1

- 81 838 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 802 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon-Iod* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	360	20	169 438
Typ C	0	52	7	81 838

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	94,7368 % (> 93,9474 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	88,1356 % (> 83,0508 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21466	21908	6,06	22,87
21777	21908	5,64	19,57
21908	21908	0,00	22,04
23252	23252	0,00	19,21
23906	21908	7,97	21,62
24118	24118	0,00	34,84

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prasteron**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20703-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prasteron; Dehydroepiandrosteron; DHEA; Prasteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Prasteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	20703	40	1404310
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	20960	40	1404309
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824	40	20150629*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917	40	20150814
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506	30	20160301*
Euro OTC	Prasteron	1704012	23389	40	20170529*
Euro OTC	Prasteron	1707014	23695	40	20170829*
Fagron	Prasteron	16L13-B01-330724	23865	40	20161228
Euro OTC	Prasteron	1710035	23868	40	20171212*
Euro OTC	Prasteron	1712014	23893	40	20180115*
Audor	Prasteron	APZDHA16003-M	23931	40	1805404

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 73 156 Spektren aus insgesamt 1596 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.
- 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
Fagron	Prasteron	10L22-N12	20445	40
Fagron	Prasteron	10L22-N12	20527	40
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917 [†]	20
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147	40
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-1MD	23932	40
Fagron	Prasteron	18C12-B01-347633	23990	40
Euro OTC	Prasteron	1805018	24137	40
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824SI	60
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917SI	60
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506SI	40
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147SI	40

- 169338 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 96 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 56 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prasteron	14H12-B05-297727	2
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	1
Audor Pharma	Prasteron	10050051/1P	1
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	1
Euro OTC	Prasteron	1409004-01	5
Euro OTC	Prasteron	1412028-01	6
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293602	1
Audor Pharma	Prasteron	AP11040002P	3
Euro OTC	Prasteron	4091511	1
Euro OTC	Prasteron	2081302	1
Nachprüfung	Prasteron	120022	1
Euro OTC	Prasteron	1203010-01	2
Fagron	Prasteron	12C26-N09	1
Fagron	Prasteron	12G04-N19	2
Fagron	Prasteron	12G04-N19	1
Fagron	Prasteron	12K30-N06	3
Euro OTC	Prasteron	1306021-01	4
Euro OTC	Prasteron	1311002-01	3
EuRho	Prasteron	1311002-01	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prasteron	1401040-01	3
Euro OTC	Prasteron	140900401	1
Euro OTC	Prasteron	1412028	1
Caelo	Prasteron	1412028-01	1
Fagron	Prasteron	14c18b02293602	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293606	1
Fagron	Prasteron	14C18-Bo2-293603	1
Fagron	Prasteron	14h12b05-297723	1
Fagron	Prasteron	14J21-B03-303458	1
Euro OTC	Prasteron	1506011-01	3
Fagron	Prasteron	15A15-B40	1
Fagron	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Fagron	Prasteron	15G14-B07	1
Euro OTC	Prasteron	1602018-01	3
Fagron	Prasteron	15I18-B09-316798	1
Euro OTC	Prasteron	1602018-02	2
Fagron	Prasteron	16B19-B04-318665	2
Fagron	Prasteron	16B19-B04	1
Caelo	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-322246	1
Caelo	Prasteron	16I02-B02-326485	1
Fagron	Prasteron	16J26-B03-327602	1
Caelo	Prasteron	16I02-B02-326485	2
Euro OTC	Prasteron	1702025-01	1
Fagron	Prasteron	19061304	1
Euro OTC	Prasteron	170202501	1
Haihang	Prasteron	20130507	1
Fagron	Prasteron	18C12	1
Haihang Industry	Prasteron	20130816	4
Euro OTC	Prasteron	22021306	1
Euro OTC	Prasteron	26031506	1
Euro OTC	Prasteron	30041509	1
Euro OTC	Prasteron	5101849	1
Fagron	Prasteron	7013260004	1
Euro OTC	Prasteron	9215-4/09	1
Fagron	Prasteron	L14050137	1
Caelo	Prasteron	T03-04	1
NWM Shandong Northwest ...	Prasteron	PST151207	1
Euro OTC	Prasteron	T03-04/1412028-01	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287177	1
Euro OTC	Prasteron	XPC0263	1

- 81 801 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 775 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prasteron* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	430	0	73 156
Typ B	0	461	19	169 338
Typ C	0	96	0	81 801

Die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	96,0417 % (> 95,4167 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 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
20703	20703	0,00	54,46
20960	20960	0,00	55,20
21824	21824	0,00	55,18
21917	21824	15,74	53,55
22506	22506	0,00	47,73
23389	23389	0,00	24,03
23695	23695	0,00	34,56
23865	23893	14,79	44,27
23868	23868	0,00	27,00
23893	23893	0,00	30,28
23931	23931	0,00	38,84

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednicarbat, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20196-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednicarbat, mikronisiert; Prednicarbatum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Prednicarbat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednicarbat, mi. ...	12D27-N04	20700	40	20120509
Caelo	Prednicarbat, mi. ...	13119402	20832	35	1501576
Caelo	Prednicarbat, mi. ...	13119402	20833	40	20130517

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21368	40	AR-15-FG-007941-02
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369	40	20131119
Fagron	Prednicarbat, mi...	14A27-B02-291256	21572	40	AR-16-FG-011442-01
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1302033-02	21610	40	1509286
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1507011	21858	35	20150730*
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1601058	22366	30	20160223*
Fagron	Prednicarbat, mi...	12D27-N04	20700SI	33	20120509
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20833SI	20	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369SI	23	20131119
Euro OTC	Prednicarbat, mi...	1601058	22366SI	21	20160223*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 437 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 149 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 849 Spektren von 31 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	10J04-N10	20196	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572 [†]	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	21610 [†]	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858 [†]	19
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058	22366 [†]	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447	60
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	23887	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	24134	40
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	20700SI [†]	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	20833SI [†]	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372404	21369SI [†]	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572SI	36
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858SI	15
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058	22366SI [†]	10
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447SI	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558SI	25
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703SI	28
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860SI	27
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540SI	19
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	23887SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	24134SI	20

- 168 969 Spektren aus insgesamt 3645 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 516 Spektren von 199 *Apo-Ident*-Kunden aus 163 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 156 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	8081403	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	9764897	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	10J04-N10	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11D29-N06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383304	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383305	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	2
Sino Phyto	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	7
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224406	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Apomix/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372419	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372411	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N06	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13g05-n03	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13I23-N04	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	18
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14a27-b02-291256	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27B02291256	1
Newchem spa/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291258	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295793	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	8
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295797	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14B13-B31-291255	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06303465	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06-303465	17
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-Bo6303465	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06303466	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-02	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-02	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1517E-03595	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	15
Hedinger/ Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181404	4
Apotärze	Prednicarbat, mikronisiert	15181409	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181409	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	3
caesar&lorenz,Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	19
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446302	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446303	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446304	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446305	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
E und J, 22.07.2016	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	7
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	4
Cealo/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15546306	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	2
Fagro/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308162	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-309682	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-310847	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-31084	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-310848	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-311819	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	3
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	3
Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-321005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B-321005	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J-B04-316799	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16/27-B01-332958	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160314PC	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001-01	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160518P	1
Sonnenberg-Apotheke	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1608710	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087401	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	11
caesar&lorenz GmbH,AHC,...	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	5
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087411	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087412	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	3
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	9
Noweda/Apomix	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	1
Celo	Prednicarbat, mikronisiert	1687408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1612-B01-325758	1
Sanacorp, 01.03.17, 21,...	Prednicarbat, mikronisiert	1687410	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16987410	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18/B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322733	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-327344	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-328270	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330977	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-332958	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27b01330976	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-332958	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013805	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014001	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014003	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014005	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014006	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert		1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert		1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220401	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220407	7
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	6
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315603	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315607	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335531	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-340570	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	4/AKD7	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	701867-0001	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert		1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	C0333/1111070	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0555M13I23-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0780M	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NU0823M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NU0823M	1
Fragron	Prednicarbat, mikronisiert	NV0485M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX1422M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	7061303	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	8L10-N12	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9G14-N06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9E04-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11/22-N18	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11L23N07	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123607	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123610	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383309	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	12B14-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12B14-N02	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12B20-N06	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	4
Defektur	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12H20-No7	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-no6	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	7
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-No1	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	1
Amos Vital	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-n03	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	5
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13123-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13123-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03308161	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	23082013A	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	3010E-03595	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0555M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12b20-n06	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1213608	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-n06	1

- 81 381 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 670 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Prednicarbat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednicarbat, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	437	0	73 149
Typ B	0	847	2	168 969
Typ C	0	513	3	81 381

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6270 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,7644 % (> 99,4111 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,4186 % (> 98,8372 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20700	21572	8,06	36,63
20832	20832	0,00	30,39
20833	20832	2,31	30,46
21368	21368	0,00	29,38
21369	21368	1,96	29,51
21572	21572	0,00	32,92
21610	21610	0,00	25,42
21858	21858	0,00	26,66
22366	22366	0,00	29,61

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon Hydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20838-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon Hydrogensuccinat; Prednisoloni hydrogenosuccinas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolon Hydr...	13D16-N11	20956	40	1509250
Fagron	Prednisolon Hydr...	14G29-B07-304733	22652	40	1701370

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- 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
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	20838	40
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	22723	40
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-344778	24058	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- 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	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	1
Phönix	Prednisolon Hydrogensuccinat	13H24-N04	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-338297	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-305533	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	19081502	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon Hydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	7	0	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20956	20956	0,00	36,11
22652	22652	0,00	33,72

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20773-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon, mikronisiert; Prednisolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Prednisolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolon, mik. ...	12324202	20773	40	20121113
Caelo	Prednisolon, mik. ...	12324226	21303	39	1411271
Caelo	Prednisolon, mik. ...	13343105	21449	40	1411232

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1212021-02	21604	40	1411270
Fagron	Prednisolon, mik. ...	13H07-B02-285592	21660	40	20130909
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1501047-01	21849	40	AR-15-FG-015509-01
Caelo	Prednisolon, mik. ...	154000	22435	40	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	161343	22467	40	20160601*
Fagron	Prednisolon, mik. ...	14I10-B03-302263	22651	40	20141020
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1607011	22709	40	20160818*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	15400002	22783	40	20160225
Fagron	Prednisolon, mik. ...	16C15-B01-320761	22803	40	20160407
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1212021-02	21604SI	33	1411270
Fagron	Prednisolon, mik. ...	13H07-B02-285592	21660SI	40	20130909
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1501047-01	21849SI	20	AR-15-FG-015509-01
Caelo	Prednisolon, mik. ...	154000	22435SI	39	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	161343	22467SI	32	20160601*
Fagron	Prednisolon, mik. ...	14I10-B03-302263	22651SI	40	20141020
Euro OTC	Prednisolon, mik. ...	1607011	22709SI	40	20160818*
Caelo	Prednisolon, mik. ...	15400002	22783SI	40	20160225
Fagron	Prednisolon, mik. ...	16C15-B01-320761	22803SI	36	20160407

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 799 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 72 787 Spektren aus insgesamt 1595 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 599 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.

*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.

- 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	Prednisolon, mikronisiert	81798119	20023	50
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	20855	30
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	zu erfassen	21008	30
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	09K05-N02	21019	30
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21449 [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	21604 [†]	20
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	21660 [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	21849 [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	154000	22435 [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467 [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21451SI	60
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	21604SI [†]	15
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	21660SI [†]	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	21849SI [†]	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	154000	22435SI [†]	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467SI [†]	15
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180SI	21
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260SI	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846SI	38

- 169219 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 920 Spektren von 301 *Apo-Ident*-Kunden aus 221 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 209 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	27
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	501047-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	613Q-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196606	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110805502	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196626	7
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	13
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1108055-05	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	12021-03	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121021-01	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	28
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202101	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	4
euroct/gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	2
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	29
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	121202102	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202102	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	25
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	5
AHD	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
Euro/ Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121221-03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324213	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324217	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324220	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324221	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324226	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234556	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	130F-N04	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1314Q2105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	133414	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343101	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343104	10
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	13343104	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	6
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343106	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13343106	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343107	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343111	5
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343112	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343111	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343113	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343114	5
Berkel AHK	Prednisolon, mikronisiert	13343115	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343115	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343116	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	8
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E13-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	18
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13G03-B09-289668	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285590	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B020	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285590	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H7-B02-285590	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06-289670	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06	2
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13j28-b06-289670	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert		2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302265	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	2
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1410B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03-302269	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	4
Fischar/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05	1
anzag	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05294966	1
Gehe-Fragon	Prednisolon, mikronisiert	14B18B05294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294969	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-Bo5-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302266	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14i10-b03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14L10-B03-302269	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	19
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104701	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	150104701	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	3
Sanacorp WE:01.08.2016 ...	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Henan Lihua/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	12
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	150528P	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104747-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055101	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055102	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	152006105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206101	9
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	15206101	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206101	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206102	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206103	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206105	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206108	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206106	1
Caelo/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1526108	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400002	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400003	18
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400004	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400010	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15B18-B05-294969	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01-308425	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03B04314226	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-b04-314226	2
Fagron/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314869	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	14
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	2
AHD	Prednisolon, mikronisiert	160711-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134301	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134302	8
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16134302	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134305	5
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16134308	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134308	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16134308	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134310	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134314	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert		2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134316	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316420	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-319015	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01320761	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-319992	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-B01-320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	2
Ichthylol / Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324945	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	2
Gehe/Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09B07328150	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332929	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	3
EuRho/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
GEHE	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	19081504	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	30042014B	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4712I-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	k04c20121219	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20130203M	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20131102	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20140502	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170209	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9244213	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	P142/14	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196611	3
Kehr	Prednisolon, mikronisiert	10196622	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196614	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196622	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196623	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196625	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	10196626	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196627	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	11/26-N04	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-02	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11D13-N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11G22-N08	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11J26-N04	3
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	11j26-N04	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171301	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	8
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	1
A.H. 05.03.13 ek: 14,08EUR	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9193501	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1511011	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	9244213	1
Alliance Health 04.01.2...	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	1
europa	Prednisolon, mikronisiert	1002001240	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1019611	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196604	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196619	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	10196626	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-01	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	2
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	5
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110805504	6
EuRho/Jenne	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	2
Apotheke Mildena	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	110805504	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	118055-04	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110855-02	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	1212021	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171302	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12171302	1
Anzag 15.10.12	Prednisolon, mikronisiert	12171303	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171303	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171306	2
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12185702	1
Phoenix, 03.09.2012	Prednisolon, mikronisiert	12185702	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12185702	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12324202	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324202	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324203	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324204	4
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324204	1
Caesar/Lorenz	Prednisolon, mikronisiert	12324204	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324205	15
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324205	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324206	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324207	4
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324207	1
Gehe 03.07.2013	Prednisolon, mikronisiert	12324207	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324213	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324216	16
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324217	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12324219	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324219	11
Sonnenberg-Apotheke	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	12324221	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	123242216	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234205	1
FARGON	Prednisolon, mikronisiert	12c22-n05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12c22-N05	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	12
Fargo	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-no4	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	11
Unisan	Prednisolon, mikronisiert	12K14N-N03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	2
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13DE15-N06	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13e15-n06	2
Fargron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	2
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
AHD, 28.11.13	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13E15-No6	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	15206103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	2413Q02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20021303	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	411092-1-P	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	26131-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	4313E-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4513U2105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	Ch12D30-N04	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	FP01409P	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	nep1120802	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL151202	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11g22-n08	1

- 80 977 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 616 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	799	0	72 787
Typ B	0	562	37	169 219
Typ C	0	904	16	80 977

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 99,2491 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,8230 % (> 93,3222 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,2609 % (> 97,9348 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20773	21449	17,58	36,26
21303	21303	0,00	29,59
21449	21449	0,00	29,17
21604	21604	0,00	36,98
21660	21449	4,07	29,87
21849	21849	0,00	26,61
22435	22435	0,00	39,57
22467	22467	0,00	24,07
22651	21303	12,77	39,62
22709	22709	0,00	35,91
22783	22435	5,81	36,99
22803	21604	6,25	37,21

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednisolonacetat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20089-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisolinum aceticum; Prednisoloni acetat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Prednisolonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	20784	60	20120416
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795	40	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	20877	20	20121112

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	21096	40	20130812
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450	40	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530	40	AR-15-FG-010480-01
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297	30	20160119*
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI	34	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI	36	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI	29	20160119*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 369 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 217 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 424 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.
- 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	Prednisolonacetat	13262605	21448	60
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450 [†]	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530 [†]	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297 [†]	15

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133	40
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI [†]	15
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448SI	44
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI [†]	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI [†]	15
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142SI	24
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133SI	40

- 169394 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1057 Spektren von 324 *Apo-Ident*-Kunden aus 206 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 197 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	12324504	11
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286915	3
Caelo	Prednisolonacetat	13262601	23
Gutenberg-Apotheke	Prednisolonacetat	12L11-B40-286915	2
VDL;7,15EUR, 21:06:14	Prednisolonacetat	13262602	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262609	5
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293970	2
Caelo	Prednisolonacetat	140601401	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175514	7
Fiebig	Prednisolonacetat	11158001	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-02	16
Caelo	Prednisolonacetat	12091806	4
holdermann euro	Prednisolonacetat	1209028-02	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091810	2
Caelo	Prednisolonacetat	12091813	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324509	3
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L05-N01	12
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-01	26

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Fagron	Prednisolonacetat	13A07-N07	7
Fagron	Prednisolonacetat	13D03-N06	1
Caelo	Prednisolonacetat	313I-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	3707556	1
Phönix	Prednisolonacetat	13262605	1
Caelo	Prednisolonacetat	5031511	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-02	16
Fagron	Prednisolonacetat	115B03-B05-308582	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1203028-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	2
Caelo	Prednisolonacetat	12091804	8
Caelo	Prednisolonacetat	12324503	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324506	13
Caelo	Prednisolonacetat	12324514	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324508	11
Fagron	Prednisolonacetat	12G25-N05	5
Fagron	Prednisolonacetat	12h14-n07	1
Fagron	Prednisolonacetat	12k20-b04293971	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40	2
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	15
Phoenix	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Noweda	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-02	18
Symbiotica Spec./Phönix	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-02	1
EuRho	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-1	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040101	1
AHD 23.10.14 EK17,24	Prednisolonacetat	13262601	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262602	9
Caelo	Prednisolonacetat	13262603	10
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	15
Fagron	Prednisolonacetat	13262605	1
GEHE 03.07.2014	Prednisolonacetat	13262605	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262606	7
Euro OTC	Prednisolonacetat	13262606	1
Caelo	Prednisolonacetat	13343112	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04	2
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289494	3
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289495	2
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293971	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	140601-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406012-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-01	15
Gehe	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Lihua Pharma	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-01	2
Kehr	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-02	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-02	15
Caelo	Prednisolonacetat	14175508	15
AHD 06.03.15	Prednisolonacetat	14175508	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175509	7
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14175509	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175512	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175513	13
noweda	Prednisolonacetat	14175513	1
Caelo	Prednisolonacetat	14175513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D.	Prednisolonacetat	14175514	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380302	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380901	14
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14380901	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380902	9
phönix	Prednisolonacetat	14380902	2
Caelo	Prednisolonacetat	14380904	2
Caelo	Prednisolonacetat	14380905	15
Phoenix	Prednisolonacetat	14380905	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380909	17
caesar&loretz	Prednisolonacetat	14380909	1
sanacorp	Prednisolonacetat	14380909	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380910	12
phönix	Prednisolonacetat	14380910	1
Fagron	Prednisolonacetat	14380910	1
Wolf-Apotheke	Prednisolonacetat	14380911	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1460614-01	1
phönix	Prednisolonacetat	1438910	1
Caelo	Prednisolonacetat	1475509	1
Caelo	Prednisolonacetat	1480905	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	4
Noweda 18.05.2015	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04B03299295	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04-B03-299295	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-299293	2
Henan Lihua Pharmaceuti...	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-302562	1
Euro OTC	Prednisolonacetat		2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-01	18
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103601	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-02	25
Bombastus	Prednisolonacetat	1501036-02	1
Noweda	Prednisolonacetat	1501036-02	1
Euroo/Gehe	Prednisolonacetat	1501036-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	1501038-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055201	8
15055201	Prednisolonacetat	15055201	1
AllianceHealthcare	Prednisolonacetat	15055201	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15055201	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055202	15
Noweda	Prednisolonacetat	15055202	1
caesar&loretz,Phönix	Prednisolonacetat	15055202	2
Caelo	Prednisolonacetat	15055203	3
Caelo	Prednisolonacetat	15055206	9
Sanacorp	Prednisolonacetat	15055206	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020-01	27
EuRho	Prednisolonacetat	1512020-01	1
phönix	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1512020-01	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	151202001	1
Caelo	Prednisolonacetat	151202001	1
Fagron	Prednisolonacetat	1523-B04	1
Noweda	Prednisolonacetat	1523-B04-334688	1
Caelo	Prednisolonacetat	15396304	1
Caesar&Loretz GmbH	Prednisolonacetat	15396408	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15398302	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398302	14
Caesar&Loretz,Phönix,08...	Prednisolonacetat	15398302	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&loretz,Phoenix,2. . .	Prednisolonacetat		1
Caelo	Prednisolonacetat	15398303	9
	Prednisolonacetat	15398303	1
Noweda	Prednisolonacetat	15398303	1
phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
Phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398304	5
Caelo	Prednisolonacetat	15398306	2
Caesar&loretz,AHC,29.08. . .	Prednisolonacetat	15398306	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398307	12
Caelo	Prednisolonacetat	15398401	8
Caelo	Prednisolonacetat	15398402	7
phönix	Prednisolonacetat	15398402	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398407	5
Sanacorp	Prednisolonacetat	15398408	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398408	10
Caelo	Prednisolonacetat	15498303	1
Fagron	Prednisolonacetat	15803-B05	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302564	7
Fagron	Prednisolonacetat	15b03-b05-302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302566	3
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-308582	3
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-323268	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-331154	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-327929	1
Caelo	Prednisolonacetat	16/AKD2	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-01	64
Caelo	Prednisolonacetat	160701001	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-10	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	161005PA	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246801	9
Caelo	Prednisolonacetat	16246802	7
Caelo	Prednisolonacetat	16246803	7
phönix	Prednisolonacetat	16246803	3
Caesar&LoretzGmbH,11,03. . .	Prednisolonacetat	16246803	1
Gehe	Prednisolonacetat	16246803	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246804	8
Phönix	Prednisolonacetat	16246804	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246805	1
PhönixWE:10.02.2017 E. . .	Prednisolonacetat	16246806	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246806	6
phönix	Prednisolonacetat	16246806	1
Gehe	Prednisolonacetat	16246806	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246807	6
GEHE	Prednisolonacetat	16246807	1
phönix	Prednisolonacetat	16246807	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246808	5
Caelo	Prednisolonacetat	16246809	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246811	1
Anzag	Prednisolonacetat	16246812	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	16246812	1
Caelo	Prednisolonacetat	16246812	1
Caelo	Prednisolonacetat	1624801	1
Caelo	Prednisolonacetat	1624806	1
Caelo	Prednisolonacetat	165246802	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-01	10
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104101	1
EuRho	Prednisolonacetat	1701041-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-03	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086101	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	170413PA/1607010-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086102	3
Caelo	Prednisolonacetat	17086103	6
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Prednisolonacetat	17086103	2
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	17086103	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086105	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086106	1
Caesar & Loretz GmbH, P...	Prednisolonacetat	17185601	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185601	1
GEHE	Prednisolonacetat	17185601	1
Bombastus	Prednisolonacetat	17185601	1
Phönix W.E:17.03.18 E...	Prednisolonacetat	17185601	1
Caelo	Prednisolonacetat	171856010	1
Phönix	Prednisolonacetat	17185602	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185602	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185603	1
EuRho/Noweda	Prednisolonacetat	18004401	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18004403	1
Fagron	Prednisolonacetat	200540-0013	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2215I-02106	1
Bombastus	Prednisolonacetat	2255	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2714U-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	289295	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	5012I-02106	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07A20130903M	1
Fragron	Prednisolonacetat	K07A20131101M	1
Noweda	Prednisolonacetat	K07D20150105M	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07D20150105M	1
Fagron	Prednisolonacetat	113Q-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	514U2106	1
Caelo	Prednisolonacetat	6021306	1
Fagron	Prednisolonacetat	6082013D	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	711212106	1
Caelo	Prednisolonacetat	11080403	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-01	4
EuRho/G	Prednisolonacetat	1108043-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158003	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158002	1
Phoenix	Prednisolonacetat	11158007	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158007	1
Phönix	Prednisolonacetat	11158008	1
Kehr	Prednisolonacetat	1158007	1
Fagron	Prednisolonacetat	11A31-N03	1
Noweda	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Fagron	Prednisolonacetat	11I09N-08	1
Fagron	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Fagron	Prednisolonacetat	11L21-N03	1
Caelo	Prednisolonacetat	11L21-N03	2
Fargo	Prednisolonacetat	12025-N05	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	1209028-01	2
Noweda	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Phönix	Prednisolonacetat	1209028-02	1
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091802	8
Anzag, 24.10.2012	Prednisolonacetat	12091802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ANZAG	Prednisolonacetat	12091802	2
Caelo	Prednisolonacetat	12091803	6
Fagron	Prednisolonacetat	12091803	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091807	7
Alliance Healthcare	Prednisolonacetat	12091807	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091808	4
Sanacorp	Prednisolonacetat	12091808	1
Anzag 01.02.2013	Prednisolonacetat	12091813	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	7
Caelo	Prednisolonacetat	12091815	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	15
Fagron	Prednisolonacetat	12324502	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324505	16
Phönix	Prednisolonacetat	12324505	1
Phönix	Prednisolonacetat	12324506	1
Noweda	Prednisolonacetat	12324506	1
AHD, 08.11.13	Prednisolonacetat	12324506	1
Caelo	Prednisolonacetat	1234502	1
Caelo	Prednisolonacetat	1234506	2
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	4
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	1
FARGON	Prednisolonacetat	12g25-n05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	4
Gehe	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10/N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10-N05	1
FARGON	Prednisolonacetat	12I05-n01	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B04-286905	1
Symbiotika/Anzag	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	130604002	1
Fagron	Prednisolonacetat	13a07n07	1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	13262606	1
Caelo	Prednisolonacetat	13A07-N07	2
A.H. 23.05.13 ek: 5,40EUR	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
Anzag	Prednisolonacetat	13A07N07	1
Fargon	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
Caelo	Prednisolonacetat		2
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	14175513	1
apo-ident	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1616I-02106	1
Fagron	Prednisolonacetat	180713a	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	200540	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2413Q02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2507212106	1
Caelo	Prednisolonacetat	27051301	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2902212106	1
Caelo	Prednisolonacetat	4313A-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07A20140304M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	PAC-BLT003/0812	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Gehe	Prednisolonacetat	13262609	1

- 80 840 Spektren von 504 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 633 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	369	0	73 217
Typ B	0	424	0	169 394
Typ C	0	1002	55	80 840

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3740 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,5849 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	94,7966 % (> 94,5128 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20784	22297	8,83	46,65
20795	22297	8,45	41,22
20877	22297	5,14	47,95
21096	22297	7,96	42,16
21450	22297	13,10	42,27
21530	21530	0,00	43,06
22297	22297	0,00	48,41

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20212-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium; Prednisoloni natrii phosphas; Prednisolonum natrii phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolondihyd...	13304703	20923	40	20130904
Caelo	Prednisolondihyd...	13304704	21412	40	1411052
Fagron	Prednisolondihyd...	14E07-B06-295251	21571	40	20140623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.
- 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
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11C18-N11	20212	40
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	21412 [†]	20
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	21413	60
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295251	21571 [†]	20
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03-328918	23270	40
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174715	23271	40
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	18D23-B08-351348	24293	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 69 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13/27-N01	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13I27-N01	3
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	14196602	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295251	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295253	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09-303012	7
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14G30-B09-303014	4
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	15199602	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	15199603	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Prednisolondihydrogenphospha...	15C19-B05-30885	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15f29-b11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15F29-B11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-312722	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-313610	2
Newchem spa	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-313610	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15J01-B02-317180	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-318738	1
Alte Apotheke	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27B09-318738	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-322162	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27-B09-326263	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	15K27B09-326263	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174701	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	16174702	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03-328169	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	16I14-B03-328918	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	17077502	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	NU1356	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11C18-N11	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11K11-N11	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	12H30-N08	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13A10-N04	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13C26N06	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13H19N04	1

- 81 828 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 797 Chargen von 709 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	118	2	73 466
Typ B	0	220	40	169 558
Typ C	0	67	2	81 828

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	84,6154 % (> 83,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,1014 % (> 92,7536 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20923	21412	15,16	43,94
21412	21412	0,00	40,55
21571	21412	9,83	48,68

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednison**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20002-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednison; Prednisonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Prednison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednison	12232716	21408	40	20120829
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616	40	1605276
Euro OTC	Prednison	1604051	22557	40	20160523*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227	40	20161221
Caelo	Prednison	12232716	21408SI	40	20120829
Euro OTC	Prednison	1604051	22557SI	40	20160523*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.
- 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	Prednison	72123189	20002	31
Caelo	Prednison	10037803	20109	40
Caelo	Prednison	12232716	21408 [†]	20
Caelo	Prednison	12232716	21409	60
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	21573	60
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616 [†]	20
Euro OTC	Prednison	1702008	23179	40
Caelo	Prednison	171665	23341	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednison	17166504	23578	30
Caelo	Prednison	12232716	21408SI [†]	20
Caelo	Prednison	12232716	21409SI	60
Euro OTC	Prednison	1702008	23179SI	29
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227SI	30
Caelo	Prednison	171665	23341SI	30
Caelo	Prednison	17166504	23578SI	30

- 169 298 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 46 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	204312107	1
Caelo	Prednison	10037803	1
Caelo	Prednison	10037817	4
Caelo	Prednison	10037820	1
Caelo	Prednison	10037826	1
Phönix	Prednison	11D08-N05	1
Caelo	Prednison	12177604	2
Caelo	Prednison	12232705	3
Caelo	Prednison	12232713	1
Gehe	Prednison	12232714	1
Caelo	Prednison	12232714	1
Fagron	Prednison	12E02-N01	1
Fagron	Prednison	12E02-N10	1
Gehe	Prednison	12L14-M03	1
Caelo	Prednison	13262302	1
sanacorp	Prednison	13262302	1
Caelo	Prednison	13262304	1
Fagron	Prednison	13C13-N08	1
Gehe	Prednison	13C13-N08	1
Euro OTC	Prednison	1401042-02	1
Euro OTC	Prednison	1501043-03	1
Caelo	Prednison	15218602	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
Caelo	Prednison	15218606	4
Fagron	Prednison	15218608	1
Caelo	Prednison	16277203	1
Caelo	Prednison	16277206	1
Fagron	Prednison	16H04-B04-334368	1
Caelo	Prednison	17166507	1
Fagron	Prednison	21021401	1
Caelo	Prednison	2114Q2107	1
Caelo	Prednison	28021401	1
Caelo	Prednison	28021403	1
Caelo	Prednison	5087	1
Euro/phönix	Prednison	140104-02	1

- 81 851 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 802 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	520	0	169 298
Typ C	0	46	0	81 851

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 86,9565 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21408	21616	10,73	29,61
21616	21616	0,00	19,86
22557	22557	0,00	20,32
23227	21616	5,05	24,36

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pregnenolon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20721-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pregnenolon; Pregnenolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Pregnenolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pregnenolon	1204040-01	20721	40	1404311
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	21679	40	8985
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355	30	9338
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375	30	20160208*
Euro OTC	Pregnenolon	1612019	22979	40	20170131*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 406 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 170 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.
- 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
Euro OTC	Pregnenolon	2903030-02	20612	40
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	21679 [†]	20
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355 [†]	15
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375 [†]	15
Euro OTC	Pregnenolon	1606028	22706	40
Euro OTC	Pregnenolon	1709017	23696	40

- 169 648 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 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.

- 19 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	1402025-01	1
Fagron	Pregnenolon	14B18-B04-291917	1
Euro OTC	Pregnenolon	1602001-01	1
Euro OTC	Pregnenolon	1612019-01	1
Fagron	Pregnenolon	16L29-B02331611	1
Haihang Industry	Pregnenolon	20140329	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-150801 (M)P	1
gehe	Pregnenolon	Apc07160801	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201	1
NWM CHina	Pregnenolon	PR150329	1
NWM Shandong Northwest ...	Pregnenolon	PRN151219	1
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP10L10-M01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP1109007-01P	3
KS Pharma	Pregnenolon	ZH-111119	1
Koisser	Pregnenolon	ZH-130802	1
Koisser Pharma	Pregnenolon	ZH-131001	1

- 81 878 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 816 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pregnenolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	73 406
Typ B	0	170	0	169 648
Typ C	0	19	0	81 878

Die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20721	20721	0,00	19,49
21679	21679	0,00	17,86
22355	22355	0,00	21,73
22375	22375	0,00	17,90
22979	22979	0,00	18,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prilocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21048-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prilocainhydrochlorid; Prilocaini hydrochloridum; Prilocainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* 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 *Prilocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prilocainhydroch...	13I02-N03	21048	40	1403257
Fagron	Prilocainhydroch...	14H13-B03-297591	21800	40	AR-15-FG-016323-01
Caelo	Prilocainhydroch...	15230305	21926	40	20150723

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 273 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I02-N03	21050	40
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800 [†]	20
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926 [†]	20
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250	40
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800SI	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926SI	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250SI	33

- 169 545 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE 02.05.2013	Prilocainhydrochlorid		1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I032-N03	1
Caelo	Prilocainhydrochlorid	14A03-B34-290281	1
Fargon	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prilocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	246	27	169 545
Typ C	0	4	0	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,1099 % (> 89,0110 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21048	21048	0,00	47,20
21800	21800	0,00	47,63
21926	21800	8,23	49,15

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Procainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20042-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; Novocain[®]-Hydrochlorid; Procaini hydrochloridum; Procainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* 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 *Procainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Procainhydrochlo...	13109906	21785	40	AR-15-FG-008935-01
Caelo	Procainhydrochlo...	15006906	22247	40	20150209
Fagron	Procainhydrochlo...	13F12-B40-301798	22260	40	20141210
Euro OTC	Procainhydrochlo...	1601014	22306	40	20160203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 270 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Procainhydrochlorid	08L11-N12	20042	30
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	20542	40
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	21785 [†]	20
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	22247 [†]	20
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40-301798	22260 [†]	20
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014	22306 [†]	20
Caelo	Procainhydrochlorid	161378	22624	40
Fagron	Procainhydrochlorid	15J27-B10-322937	23379	40
Caelo	Procainhydrochlorid	171675	23634	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.

- 169 548 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 98 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	7011506	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-04	5
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-05	5
Alliance Health 09.09.2...	Procainhydrochlorid	1104012-05	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13/09-N08	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13/30-N06	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13I09-N08	1
Noweda	Procainhydrochlorid	1309N08	1
Caelo	Procainhydrochlorid	1310880	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109905	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13109916	2
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13F12-B40-302510	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-01	6
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-02	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164408	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164409	3
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	14164413	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164413	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	3
Caelo	Procainhydrochlorid	15006902	1
Fagron	Procainhydrochlorid	15006906	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	15006907	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006912	2
Caelo	Procainhydrochlorid	15006913	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-01	5
Caelo	Procainhydrochlorid	16137812	2
Caelo	Procainhydrochlorid	17167504	1
Gatt-Koller / Phoenix	Procainhydrochlorid	4428/10122714	2
siehe WE-Prüfprotokoll	Procainhydrochlorid	39/12	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	5127	1
Caelo	Procainhydrochlorid	60998127	2
Phönix Gotha	Procainhydrochlorid	190311	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	1
Kehr	Procainhydrochlorid	10159721	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159721	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159723	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159729	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Procainhydrochlorid	10H11-N25	1
Gehe	Procainhydrochlorid	10159730	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-01	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-03	4
Gehe	Procainhydrochlorid	1104012-03	1
Phönix 08.01.2014	Procainhydrochlorid	1104012-03	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370203	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370204	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370206	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370216	2
Caelo	Procainhydrochlorid	11370215	1
Koisser	Procainhydrochlorid	11370218	1
Caelo	Procainhydrochlorid	12177801	3
Caelo	Procainhydrochlorid	11370219	1
Herstellung	Procainhydrochlorid	12177801	1
Fagron	Procainhydrochlorid	12I10-N07	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13109908	2
China Medica	Procainhydrochlorid	13109911	1
Caelo	Procainhydrochlorid	131099903	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109915	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13I09-N08	1
Fagron	Procainhydrochlorid	1651212	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	200644	1
Anzag	Procainhydrochlorid	60998058	1

- 81 799 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 778 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Procainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	270	0	169 548
Typ C	0	95	3	81 799

Die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,9388 % (> 93,8776 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21785	21785	0,00	39,99
22247	21785	6,29	42,62
22260	21785	5,46	42,47
22306	22306	0,00	39,23

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Progesteron, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20024-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Progesteron, mikronisiert; Progesteronum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Progesteron, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Progesteron, mik...	1111053-01	20718	30	20120119
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506033	21868	20	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506034	21870	40	0000010483

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Progesteron, mik...	1509008	21907	40	20150914*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1511008	22226	40	20151119*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1601009	22301	30	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1601001	22303	30	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik...	1603004	22525	40	20160406*
Fagron	Progesteron, mik...	16A20-B02-319103	22830	40	20160209
Caelo	Progesteron, mik...	15319601	22831	40	20151014
Euro OTC	Progesteron, mik...	1506033	21868SI	20	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik...	1601009	22301SI	30	20160128*
Fagron	Progesteron, mik...	16A20-B02-319103	22830SI	40	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 73 146 Spektren aus insgesamt 1597 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1779 Spektren von 53 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	71498458	20024	60

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	20546	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	080277304	21018	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	21868 [†]	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	21870 [†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	21907 [†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	22226 [†]	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009	22301 [†]	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	22303 [†]	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	23249	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036	23947	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1802030	24067	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020	24138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	21868SI [†]	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	21870SI	59
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	21907SI	53
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	22226SI	27
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009	22301SI [†]	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	22303SI	44
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603004	22525SI	31
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529SI	29
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705SI	38
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819SI	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	22831SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148SI	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	23249SI	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536SI	28
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541SI	25
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732SI	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838SI	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844SI	23
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036	23947SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1802030	24067SI	32
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020	24138SI	35

[†]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.

- 168 039 Spektren aus insgesamt 3635 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 566 Spektren von 168 *Apo-Ident*-Kunden aus 232 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 226 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	7101401	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195828	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195905	3
Caesar/Noweda	Progesteron, mikronisiert	12195912	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195924	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12195924	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195926	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195928	10
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	4
keine Angabe	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	3
Changzhou Jiaerke Pharma	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	3
Vdl 28.04.14;Preis 39,95	Progesteron, mikronisiert		1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155902	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155921	2
VDL;07.11.14;39,95 euro	Progesteron, mikronisiert	13155921	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155927	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155928	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155929	3
PHOENIX am 18.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Phoenix 28.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	11
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	9
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13h01-n03	1
Phoenix 09.12.14	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13HI01-N03	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	13K28-B01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288261	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288262	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13k28-b30-288262	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288263	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	5
EuRho	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	140100201	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1403019-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dorfmeister	Progesteron, mikronisiert	140301-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140602201	1
Europh-Jenne	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-02	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140602202	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409010-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140901001	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409019-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1411043-01	5
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	141104301	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253906	4
	Progesteron, mikronisiert	14253906	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253911	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253915	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253929	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-B01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-b01-293478	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293476	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293477	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B293479	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-Bo4	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14G01-B06	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-3002016	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-300216	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04-300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300922	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300923	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14L15-B05-302292	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14022-B04-293476	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1502030-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503012-01	5
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033-01	9
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	150900801	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-313598	1
sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124910	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124919	2
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	15124919	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319602	2
Phönix	Progesteron, mikronisiert	15319604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319607	2
Sanacorp, 16.08.2016, 4. ...	Progesteron, mikronisiert	15319607	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319608	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319618	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319619	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-B04-304838	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-Bo4-304838	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308439	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31B06308439	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308796	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-309790	2
Anzag	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Ebert u. Jacobi 16.0. ...	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-313599	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-316105	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-Bo6-308796	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-313598	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314842	1
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15i11-b05-315224	1
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160100901	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	160100902	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-02	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	5
Phönix	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	7
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160501303	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103601	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103602	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103604	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103605	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103606	2
Cealo/Noweda	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103610	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-318667	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321374	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321373	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321375	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-321375	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g115-b04-325136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325136	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-32579	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-326487	2
phönix	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04-326487	1
Ebert-Jacobi	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B-332061	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342135	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170502801	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060904	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149903	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333672	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339655	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	2006500007	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19051502	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-0004	2
Anzag	Progesteron, mikronisiert	2515A-03235	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	5013I-03235	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5102	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	7406022-01	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-151114P	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120613P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-141212P	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5104	1
Anzag 07.04.2016	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150311P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201P	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	B03333671	1
Euro/ Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-131116 (M)	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT150201	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	11110523-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195408	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	10
Gehe	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	2
A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR	Progesteron, mikronisiert	1304014-01	1
Klenk	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1910213235	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195429	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1-111218	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert		1
FARGON	Progesteron, mikronisiert	10a21-n18	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177207	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177219	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177221	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1206024-01	2
Alliance Healthcare	Progesteron, mikronisiert	1206024-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1211004-01	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195902	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12111004-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195906	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195907	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ANZAG	Progesteron, mikronisiert	12195907	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195912	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195913	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195914	3
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195914	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195920	10
Phoenix	Progesteron, mikronisiert	12195928	3
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195928	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12a19-n04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05-N06	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12G05-N17	10
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12k05-n07	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N07	2
FARGON	Progesteron, mikronisiert	13/11-n11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13/11-N11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1311-N11	1
EuRho	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	130404001	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	130404002	2
Apotärze	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-2	1
China Medica	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13155902	1
Synopharm am 10.09.2012	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02N01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	4
Fragon	Progesteron, mikronisiert	13A02-N02	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13b08-n01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-28826	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K-B30-288261	1
	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-1	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10B0129347	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	200650	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	27121303	1
fargon	Progesteron, mikronisiert	8577420	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120708P	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-111218	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	C01-120613	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120613	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-120708P	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301 (M)	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-130301	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-130301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301M	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-130504	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140207	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	co1-111218 (M)	1
FARGON	Progesteron, mikronisiert		1
Gehe	Progesteron, mikronisiert	9195429	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195419	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05N06	1
Dorfmeister	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	1
AHD	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1

- 81 331 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 603 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Progesteron, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	73 146
Typ B	0	1779	0	168 039
Typ C	0	565	1	81 331

Die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 99,6627 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,8233 % (> 99,2933 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20718	21907	4,72	19,93

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21868	21868	0,00	16,16
21870	21870	0,00	19,75
21907	21907	0,00	19,87
22226	22226	0,00	20,81
22301	22301	0,00	21,22
22303	22303	0,00	19,03
22525	22525	0,00	28,26
22830	22301	2,83	25,62
22831	21907	2,91	23,26

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Promethazinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20208-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Promethazinhydrochlorid; Promethazini hydrochloridum; Promethazinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Promethazinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Promethazinhydro...	13119214	21690	40	20130506
Caelo	Promethazinhydro...	161466	22628	40	20160621*
Caelo	Promethazinhydro...	17058601	23248	40	20170310

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Promethazinhydrochlorid*.
- 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	Promethazinhydrochlorid	10334401	20208	40
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119214	21690 [†]	20
Caelo	Promethazinhydrochlorid	170586	23324	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*.
- 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	Promethazinhydrochlorid	13119211	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	14336505	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	11352305	1

- 81 893 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Promethazinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	100	0	169 718
Typ C	0	4	0	81 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21690	22628	7,38	82,70
22628	22628	0,00	90,00
23248	22628	5,65	78,13

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propranololhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20954-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propranololhydrochlorid; Propranololi hydrochloridum; Propranololum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* 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 *Propranololhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Propranololhydro...	13I13-N04	20954	40	1402307
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21396	40	20130116
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21410	40	20130116
Fagron	Propranololhydro...	15F16-B02-312979	22591	40	20150630

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 201 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Propranololhydrochlorid	10C15-N15	20253	41
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	21396 [†]	20
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	21410 [†]	20
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	22590	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	171722	23650	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330	23836	40

- 169 617 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 256 Spektren von 144 *Apo-Ident*-Kunden aus 84 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 78 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	9
Fagron	Propranololhydrochlorid	4071401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	5283301	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11D01-N11	1
AHD	Propranololhydrochlorid	941895	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370709	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370710	2
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	8
Fagron	Propranololhydrochlorid	1313-N04	2
Fagron	Propranololhydrochlorid		1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379804	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379807	5
Caesar u Loretz	Propranololhydrochlorid	13379807	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379809	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E13-B40-289355	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15B40-297021	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13E15-B40	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	10
Caelo	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	7
Alliance health	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-297021	4
Gutenberg-Apotheke	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13I13N04	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13J13-N04	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	150082405	1
Gehe Kassel 26.06.2015	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082401	8
Calo/AHD	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082405	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283301	11
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	6
Caelo/Noweda	Propranololhydrochlorid	15283302	1
allianz	Propranololhydrochlorid	15283302	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422501	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422502	10
WE:Phönix 12.08.2016	Propranololhydrochlorid	15422502	1
/O. Geilenkirchen	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422505	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Changzhou Yabang Pharma...	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16B02312979	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	2
Audor Pharma	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	1
Changzhou Yabang Pharma...	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	8
Caelo	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Noweda/Apomix	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	15k11-b01-322717	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16138302	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138302	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138304	3
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	16138304	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09-b09	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16238302	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	2
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09b09326637	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172203	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172204	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	28051508	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333005	1
phönix	Propranololhydrochlorid	2/AKD3	1
Inresa 22.09.15	Propranololhydrochlorid	3043PRRII	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRII	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3112U-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3913M-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	5101	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	700556-0001	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M130104	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	m130104	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Propranololhydrochlorid	4012013	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	402310015	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	9L09-N06	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	11F21-N11	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	11I19-N09	1
ANZAG am 10.05.2012	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	1
Noweda	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12a27-n04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370703	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12A27-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	12f29-n06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	1
Fargon	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	4
fragon/AHD	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Propranololhydrochlorid		1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20250711-8	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRRII	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	31101201	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	9CMK6AA71374	1
Gehe	Propranololhydrochlorid		1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J051201	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J0512011	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370707	1

- 81 641 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 749 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propranololhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	201	0	169 617
Typ C	0	222	34	81 641

Die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0149 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	86,7188 % (> 85,5469 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20954	20954	0,00	53,90
21396	20954	7,84	53,69
21410	20954	5,59	53,37
22591	20954	6,35	53,16

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20981-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas; Propylum parahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	11373523	20981	40	1402440
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	13365009	21758	40	20131203
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	162595	22754	40	20161005*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 152 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.
- 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	Propyl-4-hydroxybenzoat	10113716	20132	40
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	21758 [†]	20
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	162595	22765	40
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	171970	23675	40
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	entfällt	12

- 169 666 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 125 Spektren von 94 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3041408	1
PHOENIX 10.03.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13051504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100208	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	10
Gehe 5.3.14	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caesar &Loretz GmbH	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100217	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100218	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100219	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365006	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	4
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365011	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365012	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	6
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359006	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	7
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359019	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359009	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246501	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246502	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15276514	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259505	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16359006	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1913I-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	221014PAS01	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01931	1
Caesar/Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	3710M-01931	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01931	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	AKD3	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Propyl-4-hydroxybenzoat	5080/11130214	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Propyl-4-hydroxybenzoat	84/11	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	610M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102609	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1108211931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102610	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102611	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102621	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102624	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	3
Post-Apotheke	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	2
Anzag	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	6
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373518	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735223	1
Herbasinica	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	1
AHD	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	1
Phönix 14.01.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373524	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	12B13-N04	1
Phoenix	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Euro OTC	Propyl-4-hydroxybenzoat	2509025	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	290114PML03	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	82792159	1
Sanacorp, 12.08.2016, 4...	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	1

- 81 772 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 784 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	142	10	169 666
Typ C	0	93	32	81 772

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,4211 % (> 91,4474 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	74,4000 % (> 72,0000 %)

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
20981	20981	0,00	21,71
21758	20981	5,12	19,82
22754	22754	0,00	17,21

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propyphenazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20805-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propyphenazon; Isopropylphenazon, gepulvert; Propyphenazon, gepulvert; Propyphenazonum; Propyphenazonum plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Propyphenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyphenazon	12039103	20805	40	1402051
Caelo	Propyphenazon	13332206	21454	40	20131009
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	23261	40	20160602
Fagron	Propyphenazon	16H25-B01-334972	23922	40	20161227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Propyphenazon*.
- 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	Propyphenazon	09369110	20224	40
Caelo	Propyphenazon	13332206	21454 [†]	20
Caelo	Propyphenazon	15348908	23254	40
Caelo	Propyphenazon	172776	23861	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 23 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Raben-Apotheke Mildenau	Propyphenazon	12039103	1
Caelo	Propyphenazon	13036702	4
Fagron	Propyphenazon	13B12-B02-297171	1
Gatt-Koller / Phoenix	Propyphenazon	419/02123112	1
Fargon	Propyphenazon	11H31-N07	1
Caelo	Propyphenazon	12039101	2
Caelo	Propyphenazon	12039112	1
Euro OTC	Propyphenazon		1
Caelo	Propyphenazon	13137104	1
Caelo	Propyphenazon	13332205	3
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-311715	1
Caelo	Propyphenazon	15122502	1
Caelo	Propyphenazon	15122504	2
Caelo	Propyphenazon	15122505	1
Caelo	Propyphenazon	15348902	1
Caelo	Propyphenazon	12039103	1

- 81 874 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyphenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	21	2	81 874

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,3043 % (> 78,2609 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20805	20805	0,00	42,32
21454	20805	7,04	42,35
23261	20805	6,03	41,05
23922	20805	9,76	40,51

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pyridoxal-5-phosphat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20830-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxal-5-phosphat; Pyridoxali phosphas; Pyridoxalphosphat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Pyridoxal-5-phosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos...	1302029-01	20830	40	8897
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos...	1701015	23133	40	20170220*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos...	1711030	23877	40	20171215*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pyridoxal-5-phosphat*.
- 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
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1302029-01	21097	40
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015-01	23276	40

- 169 738 Spektren aus insgesamt 3661 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015-01	1
Inresa Arznei	Pyridoxal-5-phosphat	13100411	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1408002-01	1
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	20171202	1
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	C041402802	1

- 81 892 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 828 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxal-5-phosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	80	0	169 738
Typ C	0	5	0	81 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20830	20830	0,00	50,80
23133	23133	0,00	48,94
23877	23877	0,00	34,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pyridoxinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20440-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxin HCl; Pyridoxini hydrochloridum; Pyridoxini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Pyridoxinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pyridoxinhydroch...	14262302	21675	40	20141002
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1401044-01	21678	40	20140221
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1407009-01	21773	40	20140807
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1507012	21846	40	20150721*
Euro OTC	Pyridoxinhydroch...	1601039	22300	40	20160203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pyridoxinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L12010105	20390	40
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	09I16-N14	20440	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	21675 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1401044-01	21678 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1407009-01	21773 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1507012	21846 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039	22300 [†]	20
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063	22569	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	162225	22770	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1608035	22798	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014	23735	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	180287	24024	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1806022-01	24189	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

- 169398 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 78 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.
- 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	Pyridoxinhydrochlorid	15218702	6
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218709	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218710	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222501	5
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218713	3
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1110001-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12102510	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102509	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102510	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102516	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1407009-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262306	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1507012-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218707	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063-01	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222506	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222514	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222515	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222521	1
Farmalabor	Pyridoxinhydrochlorid	P1701531-000	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	9I16-N14	1
Post-Apotheke	Pyridoxinhydrochlorid	10026903	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11021406	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	5
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1206022-02	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	11L19-N06	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. .	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	5
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214104	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214110	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214110	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214115	7
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	12e02-n02	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	13D02-N04	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L13080030	1

- 81 819 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 797 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	403	17	169 398
Typ C	0	75	3	81 819

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,9524 % (> 95,2381 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,1538 % (> 92,3077 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21675	21846	6,24	69,81
21678	21846	4,20	69,39
21773	21846	1,04	69,21
21846	21846	0,00	68,97
22300	22300	0,00	68,76

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Resorcin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20938-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Resorcin; Resorcinolum; Resorcinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Resorcin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Resorcin	12G24-N04	20938	40	1401462
Caelo	Resorcin	13293108	21471	40	AR-15-FG-006906-01
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706	30	20130606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 476 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 155 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.
- 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
Fagron	Resorcin	11A19-N09	20240	40
Caelo	Resorcin	13293108	21471 [†]	20
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706 [†]	15
Caelo	Resorcin	161533	22632	40
Fagron	Resorcin	17H03-B11-338899	23921	40

- 169 663 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 127 Spektren von 87 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Resorcin	10218809	2
Fagron	Resorcin	11/13-no2	1
Fagron	Resorcin	11D29-2011	1
Caelo	Resorcin	11d29-n14	2
Gehe	Resorcin	11L13-N02	1
Fagron	Resorcin	1112013A	1
Caelo	Resorcin	2041512	1
Caelo	Resorcin	10111210	1
Phönix Gotha	Resorcin	10218802	1
Fagron	Resorcin	11/13-N02	3
Euro OTC	Resorcin	11/13-N02	1
Caelo	Resorcin	11309602	1
Caelo	Resorcin	11309610	4
Fagron	Resorcin	11A19-N09	1
Fagron	Resorcin	118b09291534	1
Caelo	Resorcin	11A19-N09	1
Fagron	Resorcin	11L19-N19	4
Fagron	Resorcin	12/16010	1
Caelo	Resorcin	12255614	2
Fagron	Resorcin	12G24-N004	1
Fagron	Resorcin	12G24-N04	11
Anzag 08.02.2013	Resorcin	12G24-N04	1
Caelo	Resorcin	12G24-N04	2
vdl	Resorcin	12G24-N04	1
Gehe	Resorcin	12G24-N04	1
Gehe	Resorcin	12G-24-N04	1
Euro OTC	Resorcin	12g24-n04	1
Gehe 16.06.2013	Resorcin	12G24-N04	1
Fagron	Resorcin	12g24-N04	1
Fagron	Resorcin	12K30-N03	5
anzag 13.09.13	Resorcin	12K30N30	1
Fagron	Resorcin	13/17071	1
Fagron	Resorcin	13/18-B09-291534	1
Caelo	Resorcin	13/18-B09291534	1
Caelo	Resorcin	13/18-B19-291534	1
Noweda	Resorcin	1318b09291533	1
Caelo	Resorcin	13293103	1
Caelo	Resorcin	13293110	1
Caelo	Resorcin	13293115	2
Fagron	Resorcin	13E24-N10	10
Gehe	Resorcin	13E24-N10	1
Noweda	Resorcin	13E24-N10	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09	2
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	1
Phoenix goettin	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	14/16062	1
Fagron	Resorcin	14/19050	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	14G10B06	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06	1
Noweda	Resorcin	14G10-B06-296	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296296	5
Phoenix WE: 13.07.2015	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Phönix Gotha	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296297	3
Fagron	Resorcin	14J15-B02	1
Fagron	Resorcin	14J15-B02-307749	5
Caelo	Resorcin	15009502	1
Fagron	Resorcin	15/18082	1
Caelo	Resorcin	15009507	5
Caelo	Resorcin	15009511	2
Fagron	Resorcin	15K24-B02-317584	2
Fargon	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Caelo	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Caelo	Resorcin	16153309	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01-323046	1
Fagron	Resorcin	16d29b01323046	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01-329760	1
Fagron	Resorcin	16d29b01332738	1
Caelo	Resorcin	19061305	1
Caelo	Resorcin	206370-0003	1
Fagron	Resorcin	2112I-02170	1
Caelo	Resorcin	5052	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291534	1
GEHE	Resorcin	11L19-N19	1

- 81 770 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 776 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Resorcin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Resorcin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	73 476
Typ B	0	155	0	169 663
Typ C	0	126	1	81 770

Die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,1290 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,2126 % (> 96,8504 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20938	20938	0,00	37,91
21471	21471	0,00	33,09
21706	21471	4,97	26,21

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ribavirin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 22346-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ribavirin; Ribavirinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ribavirin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ribavirin	1304027-01	22346	30	AR-16-FG-007485-01
Euro OTC	Ribavirin	1308001	22382	30	20130902*
Euro OTC	Ribavirin	1604012	22528	40	20160428*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 486 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 70 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.
- 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
Euro OTC	Ribavirin	1304027-01	22346 [†]	15
Euro OTC	Ribavirin	1308001	22382 [†]	15
Euro OTC	Ribavirin	1304027-02	23023	40

- 169 748 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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 *Ribavirin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ribavirin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ribavirin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	73 486
Typ B	0	70	0	169 748
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22346	22346	0,00	26,22
22382	22382	0,00	32,75
22528	22528	0,00	19,62

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Riboflavin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20409-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavin; Riboflavinum; Vitamin B2

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Riboflavin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20825	40	AR-15-FG-000733-01
AppliChem	Riboflavin	3E003567	20893	40	20130128
Caelo	Riboflavin	12003317	20925	40	1405155

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Riboflavin	13305203	21389	40	AR-15-FG-005686-01
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955	40	20150819
Caelo	Riboflavin	14322008	22492	40	AR-16-FG-013669-01
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-319026	22655	40	AR-16-FG-014466-01
Euro OTC	Riboflavin	1701050	23004	40	20170214*
Fagron	Riboflavin	17G14-B05-337885	23714	40	AR-18-FG-000141-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 226 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 470 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- 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
Fagron	Riboflavin	10F23-N06	20409	40
Fagron	Riboflavin	11L29-N01	20581	40
Fagron	Riboflavin	11L29-N01	20587	40
Fagron	Riboflavin	zu erfassen	20609	40
Fagron	Riboflavin	10F23-N06	20641	30

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20914	40
Caelo	Riboflavin	13305203	21389 [†]	20
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955 [†]	20
Euro OTC	Riboflavin	1701050-01	23091	40
Caelo	Riboflavin	15330708	23579	40
Euro OTC	Riboflavin	1707017	23612	40
Caelo	Riboflavin	172722	23649	40
Euro OTC	Riboflavin	1801018	23880	40

- 169348 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 26 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Riboflavin	6120	1
Fagron	Riboflavin	11L29-N01	1
Fagron	Riboflavin	12H30-N02	1
Fagron	Riboflavin	12J17-N07	2
Vdl 09.05.14;Preis 7,45	Riboflavin	13305203/15R05	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287533	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287534	1
Caelo	Riboflavin	14322009	1
Fagron	Riboflavin	14B03-B07-292071	2
Fagron	Riboflavin	14B03B07292071	1
Fagron	Riboflavin	14E01-B10-296718	1
Fagron	Riboflavin	14K03-B04-304718	1
Caelo	Riboflavin	15330708	1
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	2
Fagron	Riboflavin	15I09-B02-315216	1
Fagron	Riboflavin	167720-0005	2
Fagron	Riboflavin	16B18b06319026	1
Euro OTC	Riboflavin	1707017-01	1
Euro OTC	Riboflavin	L1210048-01	1
Euro OTC	Riboflavin	L1305039-01	2
Fagron	Riboflavin	11K02-N01	1

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 81 871 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 813 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	73 226
Typ B	0	428	42	169 348
Typ C	0	25	1	81 871

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	91,0638 % (> 90,4255 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,1538 % (> 84,6154 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20825	20825	0,00	18,62
20893	22492	9,49	20,25
20925	20925	0,00	19,37
21389	21389	0,00	16,22

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21955	21389	6,17	17,35
22492	22492	0,00	26,91
22655	22655	0,00	21,12
23004	23004	0,00	15,55
23714	23714	0,00	22,10

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Riboflavinphosphat-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20948-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavinphosphat-Natrium; Natrii lactoflavini phosphoricum; Riboflavini natrii phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Riboflavinphosphat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavinphosph...	13I26-N06	20948	40	1403705
Fagron	Riboflavinphosph...	15J02-B03-313137	22269	40	AR-16-FG-009883-02
Fagron	Riboflavinphosph...	17A03-B01-335897	23713	40	AR-18-FG-000920-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.
- 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
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	14J31-B07-300519	21707	45
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	15J02-B03-313137	22269 [†]	20
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	17H03-B13-347175	24113	40

- 169 713 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	12k07-N12	1
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	13126-N06	1
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	15J02-B03	1
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	11G15-N06	2
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	11K24-N01	1

- 81 891 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 828 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavinphosphat-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	105	0	169 713
Typ C	0	6	0	81 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 94,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20948	20948	0,00	17,60
22269	22269	0,00	13,83
23713	23713	0,00	28,89

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharin-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20200-2018-12-13
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Saccharin-Natrium; Saccharinum natricum; Saccharinum solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Saccharin-Natrium	13I20-B06-291654	23020	40	AR-17-FG-012457-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	23452	40	AR-17-FG-022421-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	23453	40	AR-18-FG-007117-02
Caelo	Saccharin-Natrium	172110	23643	40	20170831*
Caelo	Saccharin-Natrium	162210	23857	39	20160811*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 199 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 387 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Saccharin-Natrium*.
- 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	Saccharin-Natrium	10170511	20200	40
Fagron	Saccharin-Natrium	12E03-N01	20482	40
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	22769	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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.

- 105 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	13205411	1
Caelo	Saccharin-Natrium	13205414	3
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Saccharin-Natrium	13205418	2
sanacorp	Saccharin-Natrium	13205418	1
Caelo	Saccharin-Natrium	1402970	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029705	5
Caelo	Saccharin-Natrium	14029707	3
Sana 03.11.14 EK 3,95	Saccharin-Natrium	14029707	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029709	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029710	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14213402	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14213405	4
Caelo	Saccharin-Natrium	15084101	4
Caelo	Saccharin-Natrium		1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087703	8
Cael Sanacorp 05.02.2016	Saccharin-Natrium	15087703	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	9
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087704	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087707	1
Jenne	Saccharin-Natrium	15087707	1
Caelo	Saccharin-Natrium	15087713	12
Caelo	Saccharin-Natrium	16221010	1
Caelo	Saccharin-Natrium	16221005	3
Caelo	Saccharin-Natrium	17211002	2
17270001	Saccharin-Natrium	17211002	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329405	1
Caelo	Saccharin-Natrium	21092015A	1
Caelo	Saccharin-Natrium	3131-02206	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025605	1
Caelo	Saccharin-Natrium	10170504	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025610	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172805	3
Caelo	Saccharin-Natrium	11172814	1
Fagron	Saccharin-Natrium		1
Caelo	Saccharin-Natrium	12139803	1
Caelo	Saccharin-Natrium	1236207	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12362607	3
Fagron	Saccharin-Natrium	12A13-N03	1
Fargon	Saccharin-Natrium	12A13-N03	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12C08-N08	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12E03-N01	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12F19-N039/16	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12K26-N09	1
Fagron	Saccharin-Natrium	13D19-N01	3
Caesar&loretz,Phoenix	Saccharin-Natrium	15084101	1
Phönix Gotha	Saccharin-Natrium	11I2-N04	1
Caelo	Saccharin-Natrium	82885059	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	90542309	1
Fagron	Saccharin-Natrium	SH203/11	1
Caelo	Saccharin-Natrium	13205408	1
Fagron	Saccharin-Natrium	SH349/12	1

- 81 792 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 789 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	199	0	73 387
Typ B	0	90	30	169 698
Typ C	0	39	66	81 792

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,9849 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	75,0000 % (> 72,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	37,1429 % (> 34,2857 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23020	23020	0,00	70,44
23452	23452	0,00	85,18
23453	23453	0,00	80,51
23643	23643	0,00	75,85
23857	23857	0,00	73,63

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20372-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Saccharose; Rohrzucker; Rübenzucker; Saccharum; Zucker

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Saccharose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharose	13352909	21484	40	1410501
Caelo	Saccharose	14340003	21736	40	20141114
Caelo	Saccharose	163286	23057	40	20161219*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Saccharose	11B02-N12	20216	40
Caelo	Saccharose	1901208731	20372	40
Caelo	Saccharose	12146801	20909	40
Caelo	Saccharose	14340003	21736 [†]	20
Caelo	Saccharose	161999	22615	40
Caelo	Saccharose	162060	22643	40
Caelo	Saccharose	163081	23058	40
Caelo	Saccharose	171066	23297	40
Caelo	Saccharose	172133	23666	40
Caelo	Saccharose	173247	23833	40
Caelo	Saccharose	181582	24217	40
Caelo	Saccharose	181546	24237	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*

- 169 358 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 312 Spektren von 120 *Apo-Ident*-Kunden aus 141 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 137 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Werner	Saccharose	1901208731	2
Caelo	Saccharose		2
Caelo	Saccharose	11246306	1
pharm-a-speres	Saccharose	8731003	1
Caelo	Saccharose	12241803	2
Phönix 13.05.2013	Saccharose	1256433	1
Caelo	Saccharose	13031405	5
Caelo	Saccharose	13031409	3
Caelo	Saccharose	13352902	16
Caelo	Saccharose	14197302	4
Caelo	Saccharose	15028802	5
Penny	Saccharose	L12513800	3
Fagron	Saccharose	1011208731	2
Soldan	Saccharose	232027	1
Noweda	Saccharose	10179620	1
Caelo	Saccharose	11246307	1
Caelo	Saccharose	11246313	2
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11B02-N12	1
Fagron	Saccharose	11E19-N04	1
Fagron	Saccharose	11I16-N01	1
Fagron	Saccharose	11L09-N16	2
Caelo	Saccharose	12107805	1
Noweda	Saccharose	12241801	1
Caelo	Saccharose	12107806	1
Noweda	Saccharose	12241803	1
Caelo	Saccharose	12241801	1
Caelo	Saccharose	12241804	4
Caelo	Saccharose	12241808	7
Euro OTC	Saccharose	12241808	1
Caelo	Saccharose	12241816	2
Caelo	Saccharose	12241817	3
Caelo	Saccharose	12280309	1
Fagron	Saccharose	12-E03-M01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Haushalt	Saccharose	123456	1
Fagron	Saccharose	12E29-N04	1
Caelo	Saccharose	130031417	1
Fagron	Saccharose	130100R	1
Caelo	Saccharose	13031406	2
Caelo	Saccharose	13031410	4
Caelo	Saccharose	13031414	3
Caelo	Saccharose	13031417	2
Caelo	Saccharose	13352901	3
Caelo	Saccharose	13352905	1
Caelo	Saccharose	13352908	1
	Saccharose	13352908	1
Caelo	Saccharose	13352909	6
Infectopharm/Phoenix	Saccharose	13352909	1
Caelo	Saccharose	13352911	1
Caelo	Saccharose	13352916	3
Caelo	Saccharose	13352920	5
Noweda	Saccharose	13352920	2
Fagron	Saccharose	13D29-N08	1
Fagron	Saccharose	13A07-N03	1
Caelo	Saccharose	1352920	1
Fagron	Saccharose	13G03-N16	1
Fagron	Saccharose	13I30-N05	1
Fagron	Saccharose	13J11-N01	1
Fagron	Saccharose	13K18-B33-288225	1
Caelo	Saccharose	14197301	5
Caelo	Saccharose	14197313	1
Caelo	Saccharose	14340003	3
Caelo	Saccharose	1430009	1
Caelo	Saccharose	14340004	4
Sanacorp	Saccharose	14340005	1
Caelo	Saccharose	14340005	1
Caelo	Saccharose	14340006	1
Caelo	Saccharose	14340008	2
Caelo	Saccharose	14340009	4
Caelo	Saccharose	15028801	14
Caelo	Saccharose	15156008	1
Bombastus	Saccharose	15156008	1
Caelo	Saccharose	15182804	14
Jenne	Saccharose	15182804	1
Caelo	Saccharose	15182805	1
Caelo	Saccharose	15446002	5
AHD	Saccharose	15182805	1
Caeolo/Gehe	Saccharose	15446002	1
Phönix	Saccharose	15446002	1
Fagron	Saccharose	15446002	1
Caelo	Saccharose	15446003	2
Caelo	Saccharose	15446007	1
Caelo	Saccharose	16049907	6
Caelo	Saccharose	16049902	1
Caelo	Saccharose	16051301	1
Caelo	Saccharose	16051305	1
Caelo	Saccharose	16206102	7
Caelo	Saccharose	16206103	2
Caelo	Saccharose	16328603	2
Caelo	Saccharose	16328605	6
Caelo	Saccharose	16328606	2
Noweda	Saccharose	16328607	1
Gehe	Saccharose	16328607	1
phönix	Saccharose	16351701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	17042103	1
Caelo	Saccharose	17106603	7
Caelo	Saccharose	17106604	5
Caelo	Saccharose	17354506	1
Caelo	Saccharose	17247203	1
Fagron	Saccharose	18082014D	1
Caelo	Saccharose	20011401	1
Caelo	Saccharose	20031515	1
Penny Markt	Saccharose	201L113530100	3
Fagron	Saccharose	2102308731	1
Caelo	Saccharose	23121-02207	1
Caelo	Saccharose	24061502	1
Caelo	Saccharose	28041504	1
Caelo	Saccharose	28081308	1
Caelo	Saccharose	29081502	1
Fagron	Saccharose	5112I-02207	1
Sanacorp	Saccharose	AKD5	1
Pfeifer/Langen	Saccharose	L03144N	1
Penny Markt	Saccharose	L120325600	2
Penny Markt	Saccharose	L120404100	3
Penny Markt	Saccharose	L120628000	3
Kaufland	Saccharose	L24494	2
Kaufland	Saccharose	L24475	1
Fagron	Saccharose	5071201	1
Spagyra	Saccharose	12082320717	1
Fagron	Saccharose	11/20-N05	1
Spagyra	Saccharose	12091120645	1
Spagyra	Saccharose	1210222892	1
Spagyra	Saccharose	12103020975	1
Fagron	Saccharose	12G26-N01	3
Spagyra	Saccharose	13020620240	1
Spagyra	Saccharose	13012920302	1
Spagyra	Saccharose	13030621373	1
Spagyra	Saccharose	13040921424	1
Spagyra	Saccharose	13040921427	1
Spagyra	Saccharose	13041920152	1
Spagyra	Saccharose	13040921430	1
Spagyra	Saccharose	13040921431	1
Spagyra	Saccharose	13041920154	1
Spagyra	Saccharose	13050621773	2
Spagyra	Saccharose	13051520939	1
Spagyra	Saccharose	13051520941	1
Spagyra	Saccharose	13061020524	1
Spagyra	Saccharose	13061020525	1
Spagyra	Saccharose	13061020526	1
Spagyra	Saccharose	13061020528	1
Spagyra	Saccharose	13061020529	1
Spagyra	Saccharose	13061220385	1
Caelo	Saccharose	13063907	1
Spagyra	Saccharose	13070420936	1
Spagyra	Saccharose	13070420937	1
Spagyra	Saccharose	13070420938	1
Spagyra	Saccharose	13072620834	1
Fagron	Saccharose	13G04-N01	1
Staufen-Pharma	Saccharose	161112	2
Gehe 02.07.2013	Saccharose	1911208731	1
Soldan	Saccharose	243983	1
Soldan	Saccharose		1
Audor Pharma	Saccharose	16206102	1
Caelo	Saccharose	17106601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Penny Markt	Saccharose	L120612100	3

- 81 585 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 695 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Saccharose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	378	82	169 358
Typ C	0	263	49	81 585

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	82,1739 % (> 81,5217 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	84,2949 % (> 83,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21484	21484	0,00	53,16
21736	21484	2,00	52,73
23057	23057	0,00	51,28

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicylsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20015-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicylsäure; Acidum salicylicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	20696	40	20120125
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760	40	20131020
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906	40	20150929*
Caelo	Salicylsäure	160109	22443	40	20160229*
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	23592	40	20170210

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 450 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.
- 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
Caelo	Salicylsäure	82732219	20015	30
Caelo	Salicylsäure	13344002	21436	60
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760 [†]	20
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906 [†]	20
Caelo	Salicylsäure	160109	22443 [†]	20
Caelo	Salicylsäure	160500	22448	60
Euro OTC	Salicylsäure	1605023	22685	40
Caelo	Salicylsäure	171333	23277	40
Euro OTC	Salicylsäure	1707009	23556	40
Caelo	Salicylsäure	173015	23827	40
Euro OTC	Salicylsäure	1801042	23968	40
Caelo	Salicylsäure	182300	24236	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B*

- 169368 Spektren aus insgesamt 3651 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1371 Spektren von 378 *Apo-Ident*-Kunden aus 302 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 291 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Salicylsäure	1106014-01	1
Caelo	Salicylsäure	11197103	2
Caelo	Salicylsäure	13344002	21
Caelo	Salicylsäure	12374211	21
Caelo	Salicylsäure	12374212	2
Caelo	Salicylsäure	12134720	10
Gutenberg-Apotheke	Salicylsäure	12374208	1
Caelo	Salicylsäure	13344013	11
Caelo	Salicylsäure	13344020	20
Caelo	Salicylsäure	13344018	16
Caelo	Salicylsäure	14076204	11
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02	9
Caelo	Salicylsäure	14076206	8
Caelo	Salicylsäure	14076207	10
Caelo	Salicylsäure	14076202	6
Caelo	Salicylsäure	14336907	25
Caelo	Salicylsäure	14300802	7
Caelo	Salicylsäure	14300809	13
Caelo	Salicylsäure	14336911	16
Caelo	Salicylsäure	14336920	16
Caelo	Salicylsäure	15084403	8
Caelo	Salicylsäure	15211808	6
Caelo	Salicylsäure	15217301	6
Caelo	Salicylsäure	16010903	7
Anzag; 24.7.15; 15,82EUR	Salicylsäure	15084402	1
Caelo	Salicylsäure	15211809	14
Caelo	Salicylsäure	15217302	17
Caelo	Salicylsäure	16010907	4
Caelo	Salicylsäure	16010913	12
Caelo	Salicylsäure	16010917	5
Caelo	Salicylsäure	17133307	3
Caelo	Salicylsäure	16050004	10
Caelo	Salicylsäure	9220716	1
Caelo	Salicylsäure	16312010	3
Caelo	Salicylsäure	11311918	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	11311923	3
Anzag	Salicylsäure	12036208	1
Caelo	Salicylsäure	12134702	14
Caelo	Salicylsäure	12036211	4
Caelo	Salicylsäure	12036216	5
Caelo	Salicylsäure	11197117	2
Caelo	Salicylsäure	12134709	33
Caelo	Salicylsäure	12036225	4
Caelo	Salicylsäure	12134711	8
Caelo	Salicylsäure	12134714	18
Caelo	Salicylsäure	12134710	3
Caelo	Salicylsäure	12134717	13
Sanacorp	Salicylsäure	123036223	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374205	1
Fagron	Salicylsäure	12H10-N08	9
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-01	21
Caelo	Salicylsäure	12374207-3454311172	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N08	2
Fagron	Salicylsäure	13H01-N04	17
Fagron	Salicylsäure	13B14-N01	18
Caelo	Salicylsäure	3601413011-12374211	1
Holdermann	Salicylsäure	14E26-B04294624	1
Caelo	Salicylsäure	12134721	2
Caelo	Salicylsäure	12374207	9
14076202	Salicylsäure		1
Caelo	Salicylsäure	7071403	1
Caelo	Salicylsäure	10112014B	1
Euro OTC	Salicylsäure	102455	1
Caelo	Salicylsäure	10355907	1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	5
Alliance 19.12.12	Salicylsäure	11311906	1
Caelo	Salicylsäure	12036226	10
Caelo	Salicylsäure	12134707	8
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Salicylsäure	12134714	1
Caelo	Salicylsäure	12134715	9
noweda	Salicylsäure	12134715	1
Caelo	Salicylsäure	12134719	3
Klenk	Salicylsäure	12134722	1
Caelo	Salicylsäure	12134722	4
Caelo	Salicylsäure	12323403	3
Caelo	Salicylsäure	12374208	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	12374210	2
Phönix	Salicylsäure	12374210	1
Phönix	Salicylsäure	12374211	1
Caelo	Salicylsäure	12374213	12
Caelo	Salicylsäure	1274210	1
Sanacorp	Salicylsäure	1303020-01	1
Euro OTC	Salicylsäure	130302001	1
Caelo	Salicylsäure	1303020-01	3
EuRho	Salicylsäure	1303020-01	4
Euro OTC	Salicylsäure		1
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-02	5
Caelo	Salicylsäure	13032014A	1
Anzag/Henry Lamotte	Salicylsäure	1334018	1
AHD	Salicylsäure	13344002	1
Gehe	Salicylsäure	13344002	1
Caelo	Salicylsäure	13344003	11
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	13344003	1
Fagron	Salicylsäure	13344013	1
Caelo	Salicylsäure	13344014	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Salicylsäure	13344014	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Salicylsäure	13344018	1
Caelo	Salicylsäure	1334403	1
Caelo	Salicylsäure	133454002	1
AHD 22.07.14	Salicylsäure	134002	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N01	7
Fagron	Salicylsäure	13H01N04	4
Großhandel	Salicylsäure	13H01-N04	1
Gehe	Salicylsäure	13H01-N04	1
Caelo	Salicylsäure	13H01-N04	2
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290852	5
Fagron	Salicylsäure	13H01N08	1
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290853	4
Phönix	Salicylsäure	13K08-B31-290853	1
Gehe	Salicylsäure	1406027-01	1
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-01	9
Caelo	Salicylsäure	140602701	1
Noweda	Salicylsäure	1406027-01	1
Caelo	Salicylsäure	1406027-01	2
EuRho	Salicylsäure	1406027-01	1
Caelo	Salicylsäure	1406027-02	2
Euro OTC	Salicylsäure	140602702	1
EuRho	Salicylsäure	1406027-02	1
Noweda	Salicylsäure	140602702	1
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02Mg1kg	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14076201	1
Caelo	Salicylsäure	14076201	3
Phoenix	Salicylsäure	14076201	1
Euro OTC	Salicylsäure	14076202	1
Caelo	Salicylsäure	14076203	8
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	14076203	2
Sanacorp 28.01.15 EK 12...	Salicylsäure	14076204	1
Fagron	Salicylsäure	14076207	2
Caelo	Salicylsäure	14076212	2
Caelo	Salicylsäure	14076211	1
Euro OTC	Salicylsäure	1408027	1
Caelo	Salicylsäure	14300801	6
Phönix Gotha	Salicylsäure	14300801	1
Caelo	Salicylsäure	14300804	6
Caesar&Loretz Anzag	Salicylsäure	14300804	2
Caelo	Salicylsäure	14300805	9
Caelo	Salicylsäure	14300806	1
Phoenix goettingen	Salicylsäure	14300808	1
Caelo	Salicylsäure	14300808	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	14300809	1
Caelo	Salicylsäure	14300902	1
Caelo	Salicylsäure	1430802	1
Caelo	Salicylsäure	14336904	1
Caelo	Salicylsäure	14336905	8
Caelo	Salicylsäure	14336906	3
Noweda	Salicylsäure	14336907	2
Caelo	Salicylsäure	14336908	1
Caelo	Salicylsäure	14336912	7
Caelo	Salicylsäure	14336919	9
Caelo	Salicylsäure	14336921	1
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30	3
Fagron	Salicylsäure	14B05B30	1
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30-290854	5
Fagron	Salicylsäure	14E26B04	2
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04294623	1
Euro OTC	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294622	3
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294623	6
Fagron	Salicylsäure	14E26B04294623	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294624	5
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-296424	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02	5
Fargon	Salicylsäure	14L02-B02	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303557	10
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303557	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303558	7
Caelo	Salicylsäure	15084401	3
Novacyl, FR	Salicylsäure	15084403	2
Caelo	Salicylsäure	15084404	4
Sanacorp	Salicylsäure	15084404	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-01	23
Caelo	Salicylsäure	1509007-01	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-02	9
Caelo	Salicylsäure	152117304	1
Caelo	Salicylsäure	15211803	2
Caelo	Salicylsäure	15211806	3
Caesar&Loretz/AHD	Salicylsäure	15211808	1
Caelo	Salicylsäure	15211810	6
Caesar&Loretz GmbH/Sana. . .	Salicylsäure	15217301	1
caesar	Salicylsäure	15217301	1
Caelo	Salicylsäure	15217303	10
Caelo	Salicylsäure	15217304	5
Caelo	Salicylsäure	15217305	4
Caelo	Salicylsäure	15217308	6
Caelo	Salicylsäure	16010906	10
Caelo	Salicylsäure	16010905	3
Caelo	Salicylsäure	16050012	5
Caelo	Salicylsäure	16050014	5
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-02	3
Caelo	Salicylsäure	16072014A	1
Caesar&Loretz GmbH,15.0. . .	Salicylsäure	16312001	1
Phönix	Salicylsäure	16a18-b04-322905	1
Caelo	Salicylsäure	1714Q1045	1
Caelo	Salicylsäure	18121412	1
Caelo	Salicylsäure	23071510	1
xxx	Salicylsäure	4311A-01045	1
Fagron	Salicylsäure	290852	1
Phönix	Salicylsäure	68/AKD4	1
Sanacorp	Salicylsäure	68/AKD2	1
ACM	Salicylsäure	KNC0461J15	1
Farmalabor / Farmalabor	Salicylsäure	P1404195-002	1
Caelo	Salicylsäure		7
Caelo	Salicylsäure	8170717	1
Ichthyol/Noweda	Salicylsäure	13344003	1
Caaelo	Salicylsäure	14336911	1
Caelo	Salicylsäure	14336913	1
Sanacorp	Salicylsäure	14336919	1
Lamotte/Sanacorp	Salicylsäure	14E25-B04	1
Caelo	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Bombastus	Salicylsäure	14L02-B02-303557	1
Caelo	Salicylsäure	15081601	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007/02	1
EurRho/ Anzag	Salicylsäure	1509007-01	1
Phönix	Salicylsäure	1509007-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho 001	Salicylsäure	1509007-02	1
Caelo	Salicylsäure	151224/1	1
Cealo	Salicylsäure	15211806	1
Caelo	Salicylsäure	15211807	2
Phoenix	Salicylsäure	15211808	2
Fagron	Salicylsäure	15211809	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-332098	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-330773	3
Fagron	Salicylsäure		1
Caelo	Salicylsäure	16010901	3
Ebert 24.08.16	Salicylsäure	16010903	1
Caelo	Salicylsäure	16010904	4
Celo/ Sanacorp	Salicylsäure	16010908	1
Caelo	Salicylsäure	16010908	1
Sana 04.02.17 Ek:13,83	Salicylsäure	16010910	1
Caelo	Salicylsäure	16010910	9
Gehe	Salicylsäure	16010910	1
Caelo	Salicylsäure	16010911	2
Caelo	Salicylsäure	16010912	1
Caelo	Salicylsäure	16010916	1
Caelo	Salicylsäure	16010918	4
Caelo	Salicylsäure	16010922	3
Caelo	Salicylsäure	16010923	1
Caelo	Salicylsäure	16010972	1
Caelo	Salicylsäure	1601916	1
Caelo	Salicylsäure	160405AS	1
Caelo	Salicylsäure	160500004	3
Caelo	Salicylsäure	16050003	2
Caelo	Salicylsäure	16050005	9
Phönix	Salicylsäure	16050005	1
Caelo	Salicylsäure	16050011	5
Noweda	Salicylsäure	16050011	1
Caelo	Salicylsäure	16050013	5
Noweda	Salicylsäure	16050013	1
Caelo	Salicylsäure	16050017	4
Euro OTC	Salicylsäure	1605023/02	1
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-01	6
Euro OTC	Salicylsäure	160502301	2
Bombastus	Salicylsäure	1605023-01	1
Caelo	Salicylsäure	1605023-01	1
GEHE	Salicylsäure	1605023-01	1
Novacyl Frankreich/Noweda	Salicylsäure	1605023-02	1
GEHE	Salicylsäure	1605023-02	2
Caelo	Salicylsäure	16312001	10
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312001	1
Caelo	Salicylsäure	16312003	2
Caelo	Salicylsäure	16312005	3
Caelo	Salicylsäure	16312008	1
Caelo	Salicylsäure	16312009	2
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04322904	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322904	2
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322905	2
Caelo	Salicylsäure	16E02-B09-325355	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-327353	2
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-330773	1
Caelo	Salicylsäure	170509AS/16050012	1
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-01	3
GEHE	Salicylsäure	1707009-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	1707009-01	1
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-02	2
GEHE	Salicylsäure	1707009-02	1
Fiebig/Maros	Salicylsäure	1707009-02	1
Caelo	Salicylsäure	17133301	3
Caelo	Salicylsäure	17301502	1
Caelo	Salicylsäure	17301503	1
Caelo	Salicylsäure	17301504	1
Caelo	Salicylsäure	17301505	1
Caelo	Salicylsäure	17301506	3
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09	1
Fagron	Salicylsäure	17C21B09	1
Caelo	Salicylsäure	3816Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	RAS1135100	1
Caelo	Salicylsäure	Validierungsmessung	1
Caelo	Salicylsäure	1101301	1
Caelo	Salicylsäure	1738980	1
Caelo	Salicylsäure	8101204	1
Caelo	Salicylsäure	9091301	1
Caelo	Salicylsäure	9112013A	1
Gehe 27.09.13	Salicylsäure	9220708	1
Caelo	Salicylsäure	9220715	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Salicylsäure	9220710	1
Fagron	Salicylsäure	102455-0002	2
GEHE	Salicylsäure	102455-0002	1
Caelo	Salicylsäure	10291803	1
Caelo	Salicylsäure	10291804	2
Caelo	Salicylsäure	10291808	1
Caelo	Salicylsäure	10355911	3
Caelo	Salicylsäure	10291824	1
Caelo	Salicylsäure	10355912	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Salicylsäure	10355916	1
Caelo	Salicylsäure	10355916	2
Anzag	Salicylsäure	1106014-01	1
Gehe	Salicylsäure	1106014-01	1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020	1
Noweda	Salicylsäure	1110020-01	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Salicylsäure	11197104	1
Noweda	Salicylsäure	11197105	1
Caelo	Salicylsäure	11197106	1
Spangropharm	Salicylsäure	11197104	1
Caelo	Salicylsäure	11197118	1
Caelo	Salicylsäure	11197121	1
Fagron	Salicylsäure	11197121	1
Phönix, 02.11.2012	Salicylsäure	11197121	1
VDL	Salicylsäure	11197122	1
Noweda	Salicylsäure	11197123	2
Caelo	Salicylsäure	11197123	8
Caelo	Salicylsäure	11311902	2
Phönix	Salicylsäure	11311902	1
Noweda	Salicylsäure	11311903	1
Caelo	Salicylsäure	11311903	2
Caelo	Salicylsäure	11311904	2
Caesar & Loretz GmbH D-...	Salicylsäure	11311904	1
Gehe	Salicylsäure	11311904	1
Kehr	Salicylsäure	11311904	1
Caelo	Salicylsäure	11311905	1
Caelo	Salicylsäure	11311906	5
Anzag am 08.06.2012	Salicylsäure	11311906	1
Caelo	Salicylsäure	11311910	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	11311916	2
Anzag 31.01.13 ek: 6,34EUR	Salicylsäure	11311916	1
Phönix	Salicylsäure	11311917	1
Ichthyol/Anzag	Salicylsäure	11311917	1
Caelo	Salicylsäure	11311917	4
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Salicylsäure	11311917	1
Caelo	Salicylsäure	11311922	9
Sanacorp	Salicylsäure	11311922	1
Anzag 05.01.13	Salicylsäure	11311922	1
GEHE	Salicylsäure	11311922	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	11311922	1
Ichthyol	Salicylsäure	11311922	2
Phönix 17.06.2013	Salicylsäure	11311923	1
Caelo	Salicylsäure	1131922	1
Euro OTC	Salicylsäure	115465478596	1
Caelo	Salicylsäure	1197106	1
Fagron	Salicylsäure	11B14-N13	2
Gehe	Salicylsäure	11D15-N08	1
Fagron	Salicylsäure	11K10-N01	4
Großhandel	Salicylsäure	11K10-N01	1
Fagron	Salicylsäure	11L19-N21	3
Phönix	Salicylsäure	11127-N05	1
Caelo	Salicylsäure	12036202	6
Caelo	Salicylsäure	12036208	2
Caelo	Salicylsäure	12036209	5
Noweda	Salicylsäure	12036210	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	12036210	1
Caelo	Salicylsäure	12036210	3
Caesar&Loretz,Anzag	Salicylsäure	12036211	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036215	1
Caelo	Salicylsäure	12036215	3
Noweda	Salicylsäure	12036215	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036216	1
Caelo	Salicylsäure	12036217	2
Noweda	Salicylsäure	12036223	2
Caelo	Salicylsäure	12036223	9
Bombastus	Salicylsäure	12036223	2
Noweda	Salicylsäure	12036226	1
Caelo	Salicylsäure	12036315	2
Euro OTC	Salicylsäure	1206007-01	11
EuRho	Salicylsäure	1206007-01	2
Gehe	Salicylsäure	1206007-01	1
Caelo	Salicylsäure	12104709	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134707	1
AHD, 24.05.2013	Salicylsäure	12134707	1
Caelo	Salicylsäure	12134712	4
Sanacorp	Salicylsäure	12134712	1
Caelo	Salicylsäure	12134713	1
carlo	Salicylsäure	12134714	2
Sanacorp	Salicylsäure	12134715	1
Caelo	Salicylsäure	123134712	1
Phönix	Salicylsäure	12323401	1
Caelo	Salicylsäure	12323401	2
Caelo	Salicylsäure	12323402	2
Bombastus	Salicylsäure	12323403	1
Caelo	Salicylsäure	1234	1
Jenne	Salicylsäure	12345	1
Caelo	Salicylsäure	1234709	2
Caelo	Salicylsäure	12374204	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	12374204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	12374205	14
Europ Ots Pharma	Salicylsäure	12374205	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	12374207	1
Caelo	Salicylsäure	12374210	3
Sanacorp	Salicylsäure	12374210	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N04	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N12	6
Großhandel	Salicylsäure	12C20-N12	1
Phönix	Salicylsäure	12C20-N12	1
Fagron	Salicylsäure	12H10-N03	7
Großhandel	Salicylsäure	12H10-N03	1
Caelo	Salicylsäure	12H10-N08	3
Phoenix	Salicylsäure	12H10-No8	1
Fagron	Salicylsäure	12H1-N03	1
Phönix	Salicylsäure	1303020-01	1
Eurho/Phoenix	Salicylsäure	13B14-N01	2
Gehe	Salicylsäure	13B14-N01	1
Caelo	Salicylsäure	13B14-No1	2
Fagron	Salicylsäure	13H01N01	1
Caelo	Salicylsäure	13H01-N01	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Salicylsäure	14076212	1
Euro OTC	Salicylsäure	14336920	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-b04-294623	1
Caelo	Salicylsäure	20111306	1
Caelo	Salicylsäure	1913Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	20151112-4	1
Caelo	Salicylsäure	20270312-2	1
Caelo	Salicylsäure	25041304	1
Caelo	Salicylsäure	3111J01045	1
Fagron	Salicylsäure	3111Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	3613A-01045	1
Caelo	Salicylsäure	4010Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	7466	1
Caelo	Salicylsäure	82732109	1
Caelo	Salicylsäure	A-100513-1	1
Caelo	Salicylsäure	Ch12134702	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135100	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135300	1
Fagron	Salicylsäure	xxxxxxx	1

- 80 526 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 535 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicylsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	450	0	169 368
Typ C	0	1313	58	80 526

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,7695 % (> 95,5507 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20696	21906	4,46	67,68
21760	21906	1,54	66,83
21906	21906	0,00	66,09
22443	22443	0,00	63,18
23592	21906	2,77	64,95

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Scopolaminhydrobromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21676-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Scopolaminhydrobromid; Scopolamini hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Scopolaminhydrobromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Scopolaminhydrob...	14278801	21676	40	1504154
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764	40	1511156
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23418	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23419	40	20151228
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764SI	28	1511156

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 188 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 398 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 327 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.
- 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	Scopolaminhydrobromid	14278801	21676 [†]	45
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764 [†]	20
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925	60
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441	30
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764SI [†]	32
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925SI	30
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	23418SI	30
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	23419SI	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441SI	40

- 169 491 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 *Scopolaminhydrobromid*.
- 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	Scopolaminhydrobromid	14278801	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14J27-B05-307020	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054505	1

- 81 894 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 830 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Scopolaminhydrobromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	188	0	73 398
Typ B	0	257	70	169 491
Typ C	0	2	1	81 894

Die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,8085 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	78,5933 % (> 77,6758 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8849 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21676	21676	0,00	18,43
21764	21764	0,00	33,04
23418	21764	8,78	32,71
23419	21764	5,46	30,17

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Selenhefe**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20906-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Selenhefe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Selenhefe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Selenhefe	L1204012-01	20906	40	1403461
Caelo	Selenhefe	13347911	21377	40	1509355
Caelo	Selenhefe	17002202	23120	40	1707512
Caelo	Selenhefe	173332	24038	40	20180207*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Selenhefe*.
- 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
Dr. Behr	Selenhefe	P-07015253	20367	40
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	21102	40
Caelo	Selenhefe	17002208	23446	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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.

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Selenhefe	11318111	1
Caelo	Selenhefe	12165708	1
Caelo	Selenhefe	13347906	1
Caelo	Selenhefe	13347911	1
Caelo	Selenhefe	15276208	1
Euro OTC	Selenhefe	L1210021-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1404004-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1503040-01	2

- 81 887 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Selenhefe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 426
Typ B	0	80	40	169 598
Typ C	0	8	2	81 882

Die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8848 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20906	20906	0,00	34,07
21377	21377	0,00	37,01
23120	23120	0,00	28,66
24038	24038	0,00	32,18

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sildenafilcitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20852-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sildenafilcitrat; Sildenafil citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *Sildenafilcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Sildenafilcitrat	13F24-N03	20852	40	1402052
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	20927	80	20131030
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	21621	40	20131209
Caelo	Sildenafilcitrat	160498	22446	40	20160307*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23336	40	20170529*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sildenafilcitrat*.
- 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
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	21621 [†]	20
Caelo	Sildenafilcitrat	160498	22446 [†]	20
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	23178	40
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23345	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037	24192	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 146 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	2101403	1
Caelo	Sildenafilcitrat	101051528	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	103031328	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	13110-01	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	3
Phönix/Polpharma	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Polpharma/Phoenix	Sildenafilcitrat	131101001	1
Gutenberg-Apotheke	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-03	5
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101003	1
Alliance	Sildenafilcitrat	1311010-03	1
Caelo	Sildenafilcitrat	131101003	1
Phoenix	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101004	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-05	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-06	7
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	3
Euro OTC	Sildenafilcitrat	14051402	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074703	2
Caelo	Sildenafilcitrat	14074707	2
Caelo	Sildenafilcitrat	14074709	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074710	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074714	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074715	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074716	1
Caelo	Sildenafilcitrat	1407474	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	14H11-B01-297519	2
Fagron	Sildenafilcitrat	14A08-b04-290225	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097301	1
Fagron	Sildenafilcitrat	14H11-B01-303183	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15097301	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097303	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097306	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097307	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15097311	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097312	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15097316	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097313	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-309081	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-320186	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049802	11
Fagron	Sildenafilcitrat	15f11-b02-320186	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049803	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049805	1
Gehe	Sildenafilcitrat	16049805	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049808	3
Caelo	Sildenafilcitrat	16049806	1
Sanacorp WE 21.04.17 -2...	Sildenafilcitrat	16049808	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	16049811	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049810	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16049812	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049812	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049814	8
Caelo	Sildenafilcitrat	16049819	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049820	4
Fagron	Sildenafilcitrat	16049819	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049821	5
Caelo	Sildenafilcitrat	16049824	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16A18-B08	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049823	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331449	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331450	3
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-334977	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17061405	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17071504	3
Fagron	Sildenafilcitrat	17071505	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17081504	1
GEHE	Sildenafilcitrat	17344003	1
Fagron	Sildenafilcitrat	17H31-B02-342459	3
Alliance	Sildenafilcitrat		1
Caelo	Sildenafilcitrat	45097306	1
Gehe	Sildenafilcitrat	13F24-N03	1
Caelo	Sildenafilcitrat	1311010-01	1

- 81 751 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 765 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sildenafilcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	73 346
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	146	0	81 751

Die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 95,8904 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
20852	20852	0,00	60,13
20927	20852	4,81	67,00
21621	20852	11,08	68,12
22446	22446	0,00	64,57
23336	23336	0,00	64,27

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sojalecithin (Instantform)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20539-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sojalecithin (Instantform); Lecithinum e sojae plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Sojalecithin (Instantform)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sojalecithin (In...	13030504	20985	40	1404399
Caelo	Sojalecithin (In...	13279813	21523	40	20130903
Caelo	Sojalecithin (In...	17118101	23370	40	20170620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sojalecithin (Instantform)*.
- 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	Sojalecithin (Instantform)	11145311	20448	40
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371501	20539	40
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	23445	40
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	173224	24244	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 44 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279806	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281605	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281620	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11145311	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371502	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139012	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030506	1
Caesar &Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13279813	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	14281603	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281606	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281603	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281618	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262701	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	16223302	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	1526704	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17081501	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118108	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322401	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Sojalecithin (Instantform)	31/14	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371504	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139001	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139011	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sojalecithin (Instantform)	12139013	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)		1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139002	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139008	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139013	1
Caesar &Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279804	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279814	1

- 81 853 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 806 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sojalecithin (Instantform)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	125	35	169 658
Typ C	0	41	3	81 853

Die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	78,1250 % (> 76,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	93,1818 % (> 86,3636 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20985	20985	0,00	48,45
21523	20985	11,47	54,38
23370	20985	7,52	53,58

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbinsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20881-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbinsäure; Acidum sorbicum; Acidum sorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Sorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbinsäure	12038025	20881	40	20120315
Caelo	Sorbinsäure	13334008	21460	40	AR-15-FG-007849-01
Caelo	Sorbinsäure	14176214	22592	40	20140708
Caelo	Sorbinsäure	15382002	22826	40	20151112
Caelo	Sorbinsäure	162080	23859	40	20160722*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sorbinsäure*.
- 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	Sorbinsäure	13334008	21460 [†]	20
Caelo	Sorbinsäure	14380714	22593	40
Caelo	Sorbinsäure	162080	22616	40
Caelo	Sorbinsäure	172056	23851	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 215 Spektren von 139 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 56 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
vdl 28.04.2014 preis:5,79	Sorbinsäure		1
Caelo	Sorbinsäure	14176206	9
VDL;5,78EUR;18.12	Sorbinsäure	14176206	1
Caelo	Sorbinsäure	14176209	4
Caelo	Sorbinsäure	13334008	5
Caelo	Sorbinsäure	16208005	13
Caelo	Sorbinsäure	12038016	6
Caelo	Sorbinsäure	12038025	1
Caelo	Sorbinsäure	14176214	8
Caelo	Sorbinsäure	12330608	9
Caelo	Sorbinsäure	12330618	13
Caelo	Sorbinsäure	4811Q-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	12038003	3
Fagron	Sorbinsäure	12330618	1
Caelo	Sorbinsäure	13334003	4
PHOENIX 12.05.2014	Sorbinsäure	13334008	1
Caelo	Sorbinsäure	13334010	8
Fagron	Sorbinsäure	13334008	1
Caelo	Sorbinsäure	13334015	1
Fagron	Sorbinsäure	14176206	1
Noweda	Sorbinsäure	14176206	1
Caelo	Sorbinsäure	14176207	1
Caelo	Sorbinsäure	14176212	6
Caelo	Sorbinsäure	14176213	1
Caelo	Sorbinsäure	141776206	1
Caelo	Sorbinsäure	14380704	1
Caelo	Sorbinsäure	14380706	4
Caelo	Sorbinsäure	14380702	3
Caelo	Sorbinsäure	14380707	1
Caelo	Sorbinsäure	14380713	2
Caelo	Sorbinsäure	14380714	6
phönix	Sorbinsäure	15382010	1
Caelo	Sorbinsäure	16208015	3
SanacorpWE: 23.09.14 E...	Sorbinsäure	14176212	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbinsäure	2575/07142914	1
Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Caesar & Loretz/Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Caelo	Sorbinsäure	15382001	1
Caelo	Sorbinsäure	15382002	7
Caelo	Sorbinsäure	15382007	3
Caelo	Sorbinsäure	15382010	9
Fischar	Sorbinsäure	16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	16208009	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Sorbinsäure	16208011	1
Caesar & Loretz/Noweda	Sorbinsäure	16208011	1
Caelo	Sorbinsäure	16208011	1
Caelo	Sorbinsäure	16208012	3
Caelo	Sorbinsäure	16208016	2
Caelo	Sorbinsäure	16208018	2
Caelo	Sorbinsäure	16208020	3
Caelo	Sorbinsäure	1620808005	1
Caelo	Sorbinsäure	162508016	1
Caelo	Sorbinsäure	170427AS/16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	17343401	1
Euro OTC	Sorbinsäure	o216E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	213E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	9280207	1
Finze	Sorbinsäure	9280207	1
Caelo	Sorbinsäure	10305208	1
Caelo	Sorbinsäure	10120303	1
Caelo	Sorbinsäure	10305209	1
Caelo	Sorbinsäure	10305213	2
Caelo	Sorbinsäure	105505	1
Caelo	Sorbinsäure	11203806	3
Caelo	Sorbinsäure	11203807	11
Caelo	Sorbinsäure	11203812	1
Phoenix	Sorbinsäure	11203813	1
Phönix	Sorbinsäure	1171	1
Caelo	Sorbinsäure	12038002	2
Caelo	Sorbinsäure	12038012	1
Caelo	Sorbinsäure	12038009	1
Sanacorp	Sorbinsäure	12038016	1
Anzag	Sorbinsäure	12038016	1
Noweda	Sorbinsäure	12038020	1
Caelo	Sorbinsäure	12038020	6
Noweda	Sorbinsäure	12038016	1
Euro OTC	Sorbinsäure	12038020	1
Fagron	Sorbinsäure	121394	1
Noweda	Sorbinsäure	12330608	1
Phönix	Sorbinsäure	12330618	1
Sanacorp	Sorbinsäure	13334008	1
Caelo	Sorbinsäure	5012E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	29071201	1

- 81 682 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 772 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	181	34	81 682

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	84,1860 % (> 82,7907 %)

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
20881	23859	4,80	51,28
21460	21460	0,00	51,18
22592	23859	4,26	52,25
22826	23859	5,96	49,69
23859	23859	0,00	50,74

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 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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20075-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitol; Sorbit; Sorbitolum; Sorbitum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Sorbitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitol	13278217	21485	40	20130920
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834	40	20150713*
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293	40	20160113*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Sorbitol	1604007	22539	40	20160428*
Caelo	Sorbitol	16038501	22847	40	20160315
Euro OTC	Sorbitol	1610018	22849	40	20161121*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sorbitol*.
- 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	Sorbitol	91992409	20075	45
Caelo	Sorbitol	11379309	20499	40
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834 [†]	20
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293 [†]	20
Caelo	Sorbitol	163531	23028	40
Caelo	Sorbitol	16353107	23442	40
Caelo	Sorbitol	181636	24220	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

- 169573 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 161 Spektren von 58 *Apo-Ident*-Kunden aus 91 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 88 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	5021307	1
Fagron	Sorbitol		1
Caelo	Sorbitol	11379336	2
Fagron	Sorbitol	12J15-N01	1
Fagron	Sorbitol	12L17-N12	3
Caelo	Sorbitol	13278216	3
Gehe 01.09.2014	Sorbitol	13278217	1
Caelo	Sorbitol	13278241	1
Caelo	Sorbitol	13278249	1
Caelo	Sorbitol	13278250	1
Caelo	Sorbitol	13335307	3
Fagron	Sorbitol	13D08-N27	1
Caelo	Sorbitol	14250807	1
Caelo	Sorbitol	15118901	6
Caelo	Sorbitol	15208310	4
Caelo	Sorbitol	16038515	4
Caelo	Sorbitol	16101303	1
Euro OTC	Sorbitol	1604007-01	3
Caelo	Sorbitol	22011305	1
Fagron	Sorbitol	M721140/12L17-N12	1
Caelo	Sorbitol	4091401	1
Caelo	Sorbitol	8081402	1
Phönix Gotha	Sorbitol	10383330	1
Caelo	Sorbitol	1083330	2
Phönix 05.11.2012	Sorbitol	1112010-01	1
Caelo	Sorbitol	11379320	1
Caelo	Sorbitol	11379321	1
Caelo	Sorbitol	11379322	1
Phönix Gotha	Sorbitol	11379332	1
Caelo	Sorbitol	11379332	3
Caelo	Sorbitol	11379337	2
Fagron	Sorbitol	11I09-N11	1
Caelo	Sorbitol	12249108	2
Phoenix 12.08.2013	Sorbitol	12249108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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	Sorbitol	12249109	2
Caelo	Sorbitol	12249110	4
Caelo	Sorbitol	12249124	2
Caelo	Sorbitol	12249126	2
Caelo	Sorbitol	12249139	1
Caelo	Sorbitol	12249140	1
Caelo	Sorbitol		1
Caelo	Sorbitol	12345	1
Fagron	Sorbitol	12E30-N24	5
Caelo	Sorbitol	12L07-N12	1
Euro OTC	Sorbitol	1301019-01	2
eurho	Sorbitol	1301019-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1311034-01	1
Caelo	Sorbitol	13278204	1
Bombastus	Sorbitol	13278206	2
Caelo	Sorbitol	13278206	1
Caelo	Sorbitol	13278218	1
Caelo	Sorbitol	13278239	1
GEHE 28.11.2014	Sorbitol	13278245	1
Caelo	Sorbitol	13278246	3
Caelo	Sorbitol	13278247	1
Fagron	Sorbitol	13278249	1
Caelo	Sorbitol	13335307	1
Caelo	Sorbitol	13335304	2
Merck	Sorbitol	13D08-N27	1
Fagron	Sorbitol	13E07-B40	2
Fagron	Sorbitol	13G04-N04	1
Gehe	Sorbitol	1404007-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1404007-01	4
Caelo	Sorbitol	14250806	1
Caelo	Sorbitol	14250808	1
Fagron	Sorbitol	14E21-B02	1
Euro OTC	Sorbitol	1501048-01	3
Caelo	Sorbitol	15012708	1
Euro OTC	Sorbitol	1506052-01	4
Caelo	Sorbitol	15118902	2
Caelo	Sorbitol	15118912	1
Euro OTC	Sorbitol	1512016-01	1
Caelo	Sorbitol	15208302	2
Caelo	Sorbitol	15208303	1
Caelo	Sorbitol	15208305	3
Caelo	Sorbitol	15208306	1
Caelo	Sorbitol	15208309	2
Caelo	Sorbitol	15208311	3
Caelo	Sorbitol	16038501	3
Caelo	Sorbitol	16038503	1
Caelo	Sorbitol	16038514	3
Caelo	Sorbitol	16353102	2
Caelo	Sorbitol	17011305	1
Caelo	Sorbitol	17140903	2
Euro OTC	Sorbitol	1610018-01	1
Caelo	Sorbitol	1714090903	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/0513	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/05134013	1
Caelo	Sorbitol	20021501	1
Caelo	Sorbitol	23071201	1
Caelo	Sorbitol	23081401	1
Caelo	Sorbitol	26071402	1
EuRho/Anzag	Sorbitol	4712I-02298	1
Euro OTC	Sorbitol	700476	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Sorbitol	M721140	1
Caelo	Sorbitol	10383323	1
Caelo	Sorbitol	13335302	1
Euro OTC	Sorbitol	150652-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1406014-01	1

- 81 736 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 745 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sorbitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	245	0	169 573
Typ C	0	156	5	81 736

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,5510 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,8944 % (> 95,0311 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21485	21834	4,64	40,00
21834	21834	0,00	39,25
22293	22293	0,00	39,43
22539	22539	0,00	39,35
22847	21834	2,83	40,50
22849	22849	0,00	38,07

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spironolacton**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21032-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spironolacton; Spironolactonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Spironolacton* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21032	42	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369	30	20160309*
Caelo	Spironolacton	14378715	22385	40	20150211
Fagron	Spironolacton	2294216E20-B06-322016	22942	40	20160531

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 152 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 434 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 395 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Spironolacton	1004035-01	20180	50
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21076	40
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369 [†]	15
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	22386	40
Caelo	Spironolacton	160773	22444	60
Euro OTC	Spironolacton	1612002	22909	40
Caelo	Spironolacton	16077305	22954	40
Caelo	Spironolacton	171165	23327	40
Caelo	Spironolacton	172432	23660	30
Euro OTC	Spironolacton	1711013	23888	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169 423 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 220 Spektren von 98 *Apo-Ident*-Kunden aus 95 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spiro-nolacton*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 92 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	10H24-N10	2
Caelo	Spironolacton	12049130	2
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	4
Gutenberg-Apotheke	Spironolacton	12049130	2
Sanacorp	Spironolacton	1212034-01	1
Caelo	Spironolacton	13124303	7
Caesar/Lorenz	Spironolacton	13124303	1
Caelo	Spironolacton	13124304	6
Caelo	Spironolacton	13124309	5
Caelo	Spironolacton	13124314	2
Sanacorp/Phoenix	Spironolacton	13124315	3
Caelo	Spironolacton	13124315	7
Caelo	Spironolacton	13124317	5
Caelo	Spironolacton	13124320	1
Caelo	Spironolacton	13124321	2
Caelo	Spironolacton	1314309	1
Fagron	Spironolacton	13G03-N09	1
Caelo	Spironolacton	13190309	1
Fagron	Spironolacton		1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08-288051	1
Euro OTC	Spironolacton	1402029-01	1
Caelo	Spironolacton	140202901	1
Caelo	Spironolacton	1437807	1
Caelo	Spironolacton	14378701	3
Caelo	Spironolacton	14378702	2
Noweda	Spironolacton	14378702	1
Caelo	Spironolacton	14378703	1
Caelo	Spironolacton	14378707	2
Caelo	Spironolacton	14378709	2
Caelo	Spironolacton	14378710	2
Noweda	Spironolacton	14378710	1
Caelo	Spironolacton	14378715	4
Jenne	Spironolacton	14378715	1
Caelo	Spironolacton	14378717	4
Stumpf	Spironolacton	14378718	1
Caelo	Spironolacton	14378718	4
Caelo	Spironolacton	14378721	1
Caelo	Spironolacton	14378719	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Spironolacton	14B20-B06-294618	5
Fagron	Spironolacton	14B20B06294618	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B02-303621	5
Caelo	Spironolacton	15G22-B10	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B303621	1
Caelo	Spironolacton	150401601	1
Euro OTC	Spironolacton	1504016-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1602006-01	3
Caelo	Spironolacton	16077302	10
Caelo	Spironolacton	16077303	9
Caelo	Spironolacton	16077305	4
WE Phönix 25.11..2016 ...	Spironolacton	16077303	1
Caelo	Spironolacton	16077306	2
Caelo	Spironolacton	16077307	1
Caelo	Spironolacton	16077309	3
Caelo	Spironolacton	16077311	5
Caelo	Spironolacton	16077312	5
Caelo	Spironolacton	16077324	1
Caelo	Spironolacton	16077326	1
Caelo	Spironolacton	16077320	1
Caelo	Spironolacton	16077325	1
Euro OTC	Spironolacton	1612002-01	1
Caelo	Spironolacton	16077319	1
GEHE	Spironolacton	16077325	1
Caelo	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-525187	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-325478	1
Fagron	Spironolacton	16I06-B04	1
Caelo	Spironolacton	17116501	1
Caelo	Spironolacton	17116502	1
Fagron	Spironolacton	17116502	1
gehe	Spironolacton	17E22-B11-335455	1
Fagron	Spironolacton	17H16-B05	2
Fagron	Spironolacton	2415E-03249	1
Fagron	Spironolacton	ELN151105-2	1
Fagron	Spironolacton	80616-7	1
Caelo	Spironolacton	5013Q-03249	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035-01	2
Caelo	Spironolacton	10159914	1
Noweda	Spironolacton	1101013-0	1
Euro OTC	Spironolacton	1101013-01	1
EuRho	Spironolacton	1101013-01	1
Caelo	Spironolacton	11042602	1
Caesar&loretz,Phoenix	Spironolacton	11042603	1
Phönix	Spironolacton	1101013-03	1
ANZAG am 10.05.2012	Spironolacton	11042607	1
Caelo	Spironolacton	11042607	1
Sanacorp	Spironolacton	11042612	1
Caesar&loretz,Phoenix	Spironolacton	11042613	1
Caelo	Spironolacton	11G28-N03	1
Fagron	Spironolacton	12/17-n01	1
Fagron	Spironolacton	12/17-N01	1
Sanacorp	Spironolacton	12049103	2
Caelo	Spironolacton	12049103	1
Gehe	Spironolacton	12049105	1
Phönix	Spironolacton	12049109	1
Caelo	Spironolacton	12049109	1
Caelo	Spironolacton	12049105	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	12049118	4
Caelo	Spironolacton	12049110	2
Caelo	Spironolacton	12049123	4
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049119	1
Caesar u Loretz	Spironolacton	12049119	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049129	1
Caelo	Spironolacton	12049129	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	12049129	1
Sanacorp	Spironolacton	12049130	1
Fagron	Spironolacton	12I17-N01	1
Caesar&loretz,Anzag	Spironolacton	13124309	1
Gehe	Spironolacton	13D12-N08	1
Fagron	Spironolacton	13D12-N08	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Caelo	Spironolacton	2013U-03249	1
Euro OTC	Spironolacton	3513E-03249	1
Noweda	Spironolacton	11B07-N06	2
Fagron	Spironolacton	12J15-N04	1

- 81 677 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 738 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spironolacton* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	152	0	73 434
Typ B	0	375	20	169 423
Typ C	0	209	11	81 677

Die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,0526 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	94,9367 % (> 94,1772 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,0000 % (> 93,6364 %)

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
21032	21032	0,00	36,34
22369	22369	0,00	35,98
22385	22369	21,59	34,63
22942	21032	4,17	35,83

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20457-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi; Acaciae gummi dispersione desiccatum; Arabisches Gummi, sprühgetrocknet; Gummi arabicum dispersione desiccatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sprühgetrocknete...	14141901	21431	80	AR-15-FG-006809-01
Caelo	Sprühgetrocknete...	15413201	22653	40	AR-17-FG-000844-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.
- 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	Sprühgetrocknetes Arabisches...	11345708	20457	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	14141901	21431 [†]	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	162331	22853	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	16233105	23443	40
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	16233105	23444	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.
- 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	Sprühgetrocknetes Arabisches...	15086704	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	15413207	1
Klenk	Sprühgetrocknetes Arabisches...	3314A140121	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	3314A160121	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	11345715	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12138607	2
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12111301	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12372302	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	15413201	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12138612	1

- 81 886 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	10	1	81 886

Die Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21431	21431	0,00	11,41
22653	22653	0,00	11,04

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Stärke
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20790-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stärke; Amylum Maydis; Amylum oryzae; Amylum Solani; Amylum tritici; Kartoffelstärke; Maisstärke; Maydis amyllum; Oryzae amyllum; Reisstärke; Solani amyllum; Tritici amyllum; Weizenstärke

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Stärke* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Reisstärke	12068525	20790	40	20120327
Caelo	Kartoffelstärke	12360213	20996	40	1403494

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447	40	AR-16-FG-011433-01
Caelo	Maisstärke	13154914	21827	40	20130529
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965	40	20140207
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	21973	40	20141210
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246	40	20150527
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449	40	20160621*
Caelo	Maisstärke	161385	22450	40	20160621*
Caelo	Reisstärke	16144501	22585	40	20160504
Caelo	Reisstärke	162180	22642	40	20160901*
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	23220	40	AR-17-FG-015298-02
Klenk	Kartoffelstärke	0094A170123	23923	40	20170309

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 73 066 Spektren aus insgesamt 1594 Chargen von 367 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 706 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Reisstärke	09F02-N03	20038	76

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Maisstärke	91955439	20181	50
Fagron	Weizenstärke	10015905	20199	40
Caelo	Kartoffelstärke	09352108	20244	50
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447 [†]	20
Caelo	Maisstärke	13154914	21827 [†]	20
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965 [†]	20
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	21973 [†]	20
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246 [†]	20
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449 [†]	20
Caelo	Maisstärke	161385	22450 [†]	20
Caelo	Kartoffelstärke	15062921	23189	40
Caelo	Maisstärke	16138505	23217	40
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	23219	30
Caelo	Weizenstärke	15421507	23509	40
Klenk	Weizenstärke	0104A160512	23510	40
Caelo	Kartoffelstärke	173003	23811	40
Caelo	Maisstärke	172873	23813	40
Caelo	Weizenstärke	181200	24014	40
Caelo	Maisstärke	170474	24037	40

- 169 112 Spektren aus insgesamt 3643 Chargen von 872 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 216 Spektren von 113 *Apo-Ident*-Kunden aus 89 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Reisstärke	12238704	1
Klenk	Reisstärke	64A130304	11
Gutenberg-Apotheke	Reisstärke	12360216	1
Caelo	Reisstärke	14011612	3
Caelo	Reisstärke	14011627	2
Klenk	Maisstärke	64A080218	7
VDL;3,03EUR;11.06.15	Reisstärke	14011630	1
Caelo	Reisstärke	P134/14	1
Caelo	Maisstärke	15310902	3
Caelo	Maisstärke	11179315	2

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Maisstärke	1179307	1
Caelo	Maisstärke	12238705	2
Caelo	Maisstärke	12238715	3
Klenk	Weizenstärke	104A120621	2
Klenk	Kartoffelstärke	94A130304	4
Klenk	Kartoffelstärke	94a170123	1
Caelo	Kartoffelstärke	11301012	2
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	1
Caelo	Kartoffelstärke	15062912	2
Caelo	Kartoffelstärke	17327201	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A110512	1
Bombastus	Kartoffelstärke	12214303	2
Klenk	Maisstärke	64A130304	13
Caelo	Maisstärke	64A130304	4
Caelo	Maisstärke	15119011	5
Fagron	Maisstärke	15310902	1
Klenk	Maisstärke	64A170123	1
Caelo	Maisstärke	10061146	2
Caelo	Maisstärke	11179307	2
Caelo	Maisstärke	13154904	1
Caelo	Maisstärke	15310903	2
Caelo	Maisstärke	15310904	1
Caelo	Maisstärke	15310909	2
Caelo	Maisstärke	15310914	3
Caelo	Maisstärke	16138505	1
GEHE	Maisstärke	64A080218	2
Klenk	Reisstärke	84A141114	3
phönix	Reisstärke	84a141114	1
Caelo	Reisstärke	15118607	2
Caelo	Reisstärke	15118611	1
Caelo	Reisstärke	10177507	1
Caelo	Reisstärke	10177515	1
Caelo	Reisstärke	11186027	1
Caelo	Reisstärke	14025733	1
Cael/Sanacorp	Reisstärke	16144501	2
Caelo	Reisstärke	16218002	1
Euro OTC	Reisstärke	17173501	2
Caelo	Reisstärke	17327503	2
Klenk	Reisstärke	64A080218	3
Klenk	Reisstärke	104A120621	4
Caelo	Reisstärke	11186026	2
Caelo	Reisstärke	12238714	2
Caelo	Reisstärke	12238719	2
Caelo	Reisstärke	12166007	3
Caelo	Reisstärke	13154904	3
Caelo	Reisstärke	13005905	2
Klenk	Reisstärke	84A130304	1
Caelo	Reisstärke	200613K3	1
Klenk	Reisstärke	64a130304	1
Caelo	Reisstärke	64A130304	1
sanacorp	Reisstärke	94A130304	1
Klenk	Reisstärke	104A130304	7
Klenk	Reisstärke	104A141114	3
Caelo	Reisstärke	104A141114	1
Caelo	Reisstärke	12068520	1
Caelo	Reisstärke	12360216	1
Caelo	Reisstärke	13005908	1
Caelo	Reisstärke	13089507	1
Caelo	Reisstärke	13305103	3
Caelo	Reisstärke	13305108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo	Reisstärke	13305103	1
Cealo	Reisstärke	14011621	1
Noweda	Reisstärke	14011621	1
Cealo	Reisstärke	14011630	2
Noweda	Reisstärke	14023203	1
Cealo	Reisstärke	14023203	3
Cealo	Reisstärke	14025710	1
Cealo	Reisstärke	14301214	1
Fagron	Reisstärke	14F18-B04-301616	1
Cealo	Reisstärke	15119001	1
Cealo	Reisstärke	15119011	1
Cealo	Reisstärke	16101401	1
Cealo	Reisstärke	2212M-01115	1
Klenk	Reisstärke	94A100122	1
Klenk	Reisstärke	94A120621	1
Cealo	Reisstärke	104A120621	1
Cealo	Reisstärke	9352108	1
Cealo	Reisstärke	10061134	2
Cealo	Reisstärke	11132406	1
Cealo	Reisstärke	12214303	1
Cealo	Reisstärke	12214307	1
Fagron	Reisstärke	12L19-N06	1
Cealo	Reisstärke	13154914	1
Nachprüfung	Reisstärke	3709E01116	1
Koisser	Reisstärke	WE07032013	1
Cealo	Weizenstärke	1114611	1
Klenk	Weizenstärke	104A141114	4
Klenk	Weizenstärke	104a141114	1
Cealo	Weizenstärke	104A141114	2
Cealo	Weizenstärke	15124707	1
Cealo	Weizenstärke	1512477	1
Klenk	Weizenstärke	104A160512	5
Klenk	Weizenstärke	10A160512	1
Cealo	Weizenstärke	15421507	1
Klenk	Weizenstärke	104A101116	1
Anzag 17.04.13 ek: 9,65EUR	Weizenstärke	104A120621	2
Cealo	Weizenstärke	10015911	1
Cealo	Weizenstärke	11146011	1
Cealo	Weizenstärke	11350907	3
Fiebig 16.01.13 ek: 4,18EUR	Weizenstärke	11350911	1
Cealo	Weizenstärke	11350911	4

- 81 681 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 746 Chargen von 706 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stärke* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	520	0	73 066
Typ B	0	703	3	169 110
Typ C	0	208	8	81 681

Die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,5751 % (> 99,1501 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,2963 % (> 94,9074 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20790	23220	5,94	21,34
20996	20996	0,00	47,22
21447	21447	0,00	17,56
21827	21447	5,40	18,65
21965	20996	5,93	44,45
21973	21447	3,71	21,23
22246	22450	6,54	21,31
22449	22449	0,00	42,71
22450	22450	0,00	23,44
22585	22450	5,70	24,54
22642	22642	0,00	22,26
23220	23220	0,00	15,86
23923	22449	7,48	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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Stearinsäure 50**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20869-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Stearinsäure 50; Acidum stearicum; Acidum stearinicum; Stearinsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Stearinsäure 50* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Stearinsäure 50	12241910	20869	40	AR-15-FG-007284-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21928	40	AR-16-FG-004044-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	22274	40	20150126

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- 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	Stearinsäure 50	14359310	21793	60
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21928 [†]	20
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	22274 [†]	20
Caelo	Stearinsäure 50	163469	23032	40
Caelo	Stearinsäure 50	170810	23294	40
Caelo	Stearinsäure 50	170810	23667	40
Caelo	Stearinsäure 50	180809	24036	40

- 169 558 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren 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 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stearinsäure 50	10176203	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241915	5
Caelo	Stearinsäure 50	12241911	2
Caelo	Stearinsäure 50	1224	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241914	1
Phoenix	Stearinsäure 50	12241915	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241930	3
Phönix	Stearinsäure 50	1224915	1
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	1
Caesar & Loretz	Stearinsäure 50	14359310	1
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	3
Caelo	Stearinsäure 50	16096301	1
Caelo	Stearinsäure 50	16096311	2
Caesar & Loretz/Noweda	Stearinsäure 50	16096311	1
Caelo	Stearinsäure 50	17081006	1
Caelo	Stearinsäure 50	11103706	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308514	2

- 81 867 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 818 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stearinsäure 50* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	260	0	169 558
Typ C	0	30	0	81 867

Die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	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
20869	20869	0,00	63,70
21928	21928	0,00	61,85
22274	20869	3,96	61,23

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfacetamid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20695-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfacetamid; Albucid®; Sulfacetamidum; Sulfanilacetamid

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Sulfacetamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfacetamid	11085910	20695	40	1402651
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633	40	20140117
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902	40	20150929*
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23251	40	20160126

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sulfacetamid*.
- 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	Sulfacetamid	10145802	20140	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633 [†]	20
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902 [†]	20
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006	23157	40
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23456	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035	24193	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 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.

- 55 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	4
Gehe	Sulfacetamid	1312012-01	2
EuRho/Phönix	Sulfacetamid	131201202	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-02	2
Phönix Gotha	Sulfacetamid	1312012-02	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-01	4
Fagron	Sulfacetamid	1509018-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-01	1
Industrias GmbH / Ph	Sulfacetamid	64518	1
Caelo	Sulfacetamid	10145802	1
Caelo	Sulfacetamid	10145811	1
Phönix Gotha	Sulfacetamid	10145811	2
Klenk	Sulfacetamid	11085904	1
Phoenix am 15.06.2012	Sulfacetamid	11085904	1
Gehe	Sulfacetamid	11085904	1
Caelo	Sulfacetamid	11085909	1
Phönix Gotha	Sulfacetamid	11085909	1
Phönix	Sulfacetamid	11085910	1
Caelo	Sulfacetamid	11085911	3
Caelo	Sulfacetamid	11085912	3
Phönix Gotha	Sulfacetamid	11085911	1
AHC 12.08.13 EK9,31	Sulfacetamid	11085912	1
Caelo	Sulfacetamid	11085914	2
Gehe	Sulfacetamid	1112032-01	5
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-01	3
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-02	5
Caelo	Sulfacetamid	11085913	1
Caelo	Sulfacetamid	11095912	1

- 81 842 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 814 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfacetamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	190	10	169 618
Typ C	0	49	6	81 842

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,0000 % (> 93,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	89,0909 % (> 83,6364 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20695	20695	0,00	61,19
21633	21902	4,92	60,08
21902	21902	0,00	53,97
23251	21902	7,81	70,88

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfadiazin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20753-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfadiazin; Sulfadiazinum; Sulfapyrimidin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Sulfadiazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfadiazin	12164101	20753	40	1402053
Caelo	Sulfadiazin	13150011	21744	40	20130708
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23447	40	20170330

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sulfadiazin*.
- 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	Sulfadiazin	13150011	21744 [†]	20
Caelo	Sulfadiazin	170566	23319	40
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23374	40
Caelo	Sulfadiazin	172222	23630	40

- 169 678 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Sulfadiazin*.
- 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	Sulfadiazin	13150004	1
Caelo	Sulfadiazin	11194204	1

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfadiazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	140	0	169 678
Typ C	0	2	0	81 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20753	20753	0,00	91,69
21744	20753	2,77	91,92
23447	20753	7,45	89,60

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sulfogujacol-Hydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20327-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfogujacol-Hydrat; Kalii sulfogujacolicum; Sulfogujacolum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogujacol-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Sulfogujacol-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfogujacol-Hy...	13405805	21696	30	20140108
Gatt-Koller	Sulfogujacol-Hy...	1156/04152115	21843	40	20150410
Gatt-Koller	Sulfogujacol-Hy...	4543/01170317	23113	40	AR-17-FG-012520-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguajacol-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 476 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 167 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguajacol-Hydrat*.
- 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	Sulfoguajacol-Hydrat	10353605	20327	40
Caelo	Sulfoguajacol-Hydrat	13405805	21696 [†]	15
Gatt-Koller	Sulfoguajacol-Hydrat	1156/04152115	21843 [†]	20
Caelo	Sulfoguajacol-Hydrat	170919	23300	40
Caelo	Sulfoguajacol-Hydrat	170919	23306	40
Caelo	Sulfoguajacol-Hydrat	15343912	entfällt	12

- 169 651 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Sulfoguajacol-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguajacol-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfoguajacol-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	73 476
Typ B	0	155	12	169 651
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguajacol-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	92,8144 % (> 91,0180 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21696	23113	8,42	74,65
21843	23113	7,29	77,18
23113	23113	0,00	81,23

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **SyrSpend® SF Alka / pH4**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **22496-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

SyrSpend® SF Alka / pH4; SyrSpend® SF Alka; SyrSpend® SF pH4

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend® SF Alka / pH4* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von SyrSpend® SF Alka: Bitte Probe vor der Messung schütteln, um eine gleichmäßige Partikelverteilung zu gewährleisten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *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 *SyrSpend® SF Alka / pH4* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-311720	22496	40	1608352
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-305667	22719	40	1701055

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	23448	40	20170505
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B02-335945	23750	20	1804106
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18B21-B08-347192	24112	40	1809264
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18C13-B11-350851	24290	40	20180502

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend[®] SF Alka / pH4*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 366 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 369 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend[®] SF Alka / pH4*.
- 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
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22494	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22495	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-311720	22497	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	22718	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	23449	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15H13-B03-314611	23450	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15H13-B03-314611	23451	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16J10-B03-330757	23749	40
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B02-335945	23750 [†]	20
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15H11-B04-311722	23768	40

- 169 438 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 874 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 8 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend[®] SF Alka / pH4*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	15K03-B01-525173	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16/10-B03	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	16B03-B07-525234	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	16J10-B03-330757	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04	2
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	1
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-bo4-332593	1

- 81 889 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 708 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend[®] SF Alka / pH4* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *SyrSpend[®] SF Alka / pH4* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	73 366
Typ B	0	348	32	169 417
Typ C	0	7	1	81 889

[†]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.

Die Substanz/Substanzgruppe *SyrSpend[®] SF Alka / pH4* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9927 %)	91,5789 % (> 90,7895 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22496	22496	0,00	20,71
22719	22719	0,00	12,00
23448	24112	7,80	25,49
23750	23750	0,00	20,62
24112	24112	0,00	25,94
24290	24112	4,79	23,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tannin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20018-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tannin; Acidum tannicum; Gallusgerbsäure; Gerbsäure; Tanninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Tannin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tannin	12336016	21608	40	20121127
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653	40	1711482
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	23211	40	AR-17-FG-015963-01
Caelo	Tannin	172092	23631	40	20170829*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- 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	Tannin	81318508	20018	80
Caelo	Tannin	12336016	21608 [†]	20
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653 [†]	20
Caelo	Tannin	16074504	23205	40
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	23501	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 275 Spektren von 162 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 94 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	11302306	1
Fagron	Tannin	2212M-01052	1
Caelo	Tannin	12336011	4
Herbasinica	Tannin	12171101	2
Caelo	Tannin	14031913	3
Caelo	Tannin	11302307	7
Fagron	Tannin	12H14N05	1
Fagron	Tannin	12H14-N05	6
Caelo	Tannin	2211Q-01052	1
A.H.D.	Tannin	13E27-N08	1
Caelo	Tannin	12336016	10
Sanacorp	Tannin		1
Caelo	Tannin	9128601	1
Caelo	Tannin	12171106	9
Caelo	Tannin	12171101	5
Caelo	Tannin	12336009	11
Caelo	Tannin	16074518	2
Caelo	Tannin	14031903	4
Caelo	Tannin		2
Hirsch	Tannin	1811209	1
Caelo	Tannin	9128608	1
Caelo	Tannin	10019007	2
Phönix	Tannin	10313107Retest	1
Fagron	Tannin	1014A-01052	1
Caelo	Tannin	10315107	3
Caelo	Tannin	10315110	2
Phönix	Tannin	10315110	1
Noweda	Tannin	11G01-N08	1
Fagron	Tannin	11C09-N05	1
Anzag	Tannin	12171101	1
Caesar/Lorenz	Tannin	11302307	1
Caelo	Tannin	12171102	1
Caelo	Tannin	12171103	2
Gehe	Tannin	12171106	1
Sanacorp	Tannin	12171102	1
GEHE	Tannin	12171106	1
Caelo	Tannin	12171110	2
Caelo	Tannin	12301515	1
Caelo	Tannin	12336001	13
Alliance Healthcare	Tannin	12336001	1
Gehe	Tannin	12336001	1
Caelo	Tannin	12336005	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	12336007	2
Sanacorp	Tannin	12336011	1
Caelo	Tannin	12336013	5
Phoenix	Tannin	12336013	1
Caelo	Tannin	12336014	6
Sanacorp	Tannin	12336014	1
Gehe	Tannin	12336016	2
Fagron	Tannin	12A27-N01	1
Caelo	Tannin	1236001	1
Anzag, 24.10.2012	Tannin	12A27-N01	1
Fagron	Tannin	12E21-N04	5
Gehe	Tannin	12H14-N05	1
Caelo	Tannin	13031401	1
Caelo	Tannin	13E27-N08	1
Fagron	Tannin	13B28-N08	1
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	2
Fagron	Tannin	13H30-B03287645	1
Caelo	Tannin	14031901	2
Caelo	Tannin	14031905	5
Caelo	Tannin	14031912	3
Sanacorp	Tannin	14031912	1
Sanacorp WE: 26.01.15 E...	Tannin	14031912	1
Caelo	Tannin	14031915	2
Caelo	Tannin	14031918	4
Caelo	Tannin	14031919	6
Fagron	Tannin	14A07-B01-293468	6
Caelo	Tannin	14031920	1
phönix	Tannin	14E07-B03-293744	1
Fagron	Tannin	14e07-b03-298480	1
Fagron	Tannin	14E07-B03-298480	2
Fagron	Tannin	14J06-B04	2
Fagron	Tannin	14J06-B04-0858	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-299398	3
Fagron	Tannin	14J06B04299398	1
Fagron	Tannin	14K17-B08	1
Fagron	Tannin	14K17-B08-306993	1
Caleo/Phoenix	Tannin	14K17-B08-306993	1
phönix	Tannin	15/AKD65	1
Caelo	Tannin	15091503	1
Caelo	Tannin	15091504	4
Caelo	Tannin	15091506	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Tannin	15091509	1
Caelo	Tannin	15091509	10
Caelo	Tannin	15091511	2
Caelo	Tannin	15091512	1
Caelo	Tannin	15091515	6
Caelo	Tannin	15243801	10
Caelo	Tannin	1509503	1
Caelo	Tannin	15243802	3
Fagron	Tannin	15F23-B01	1
Frago/Gehe	Tannin	15F23-B01	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-322984	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-326357	2
Caelo	Tannin	15F23-B01-326357	1
Fagron	Tannin	15F23B01326357	1
Fagron	Tannin	160300029	2
Fagron	Tannin	160300069	1
Fagron	Tannin	160300126	1
Fagron	Tannin	160300146	2
Fagron	Tannin	160300178B	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tannin	16074501	1
Caelo	Tannin	16074504	6
Gehe	Tannin	16074504	1
Caelo	Tannin	16074505	1
Caelo	Tannin	16074509	2
Caelo	Tannin	16074509/171027T	1
Caelo	Tannin	16074516	1
Caelo	Tannin	16074517	1
Fagron	Tannin	16D08-B04	1
Fagron	Tannin	16D08-b04	1
Caelo	Tannin	16D08-B04-328410	1
Caelo	Tannin	21101305	1
Caelo	Tannin	17343503	1
Caelo	Tannin	28011502	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	3335/08134613	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	333508134613	2
Synopharm/Anzag	Tannin	3411I-01052	1
Caelo	Tannin	4413I1052	1
Nachprüfung	Tannin	5210A-01052	1
Fagron	Tannin	13E27-N08	1
Caelo	Tannin	1524308	1

- 81 622 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 737 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tannin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	275	0	81 622

Die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 97,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21608	23631	12,76	50,89
21653	21653	0,00	51,60
23211	23211	0,00	50,05
23631	23631	0,00	51,00

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20403-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Taurin; Taurinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Taurin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108	40	20130822
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21893	40	20150430
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21992	40	9167
Euro OTC	Taurin	1602011	22370	40	20160218*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 230 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.
- 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
Fagron	Taurin	10K15-N01	20403	40
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108 [†]	10
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21893 [†]	20
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21992 [†]	20
Euro OTC	Taurin	1602011	22370 [†]	20
Euro OTC	Taurin	1607035	22795	40
Euro OTC	Taurin	1704001	23177	40
Euro OTC	Taurin	1711006	23739	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.

- 169 588 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pharmorgana	Taurin	1000140138	1
Gehe 18.06.2013	Taurin	1106088	1
Euro OTC	Taurin	1111012-01	1
hannes	Taurin	1202125	1
Euro OTC	Taurin	1203018-01	3
El Compra Import	Taurin	1202125	1
Euro OTC	Taurin	1302016-01	5
Euro OTC	Taurin	1306024-01	7
Euro OTC	Taurin	1306024-02	2
Euro OTC	Taurin	1704001-01	1
Gall Pharma / Phoenix	Taurin		1

- 81 873 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 823 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	230	0	169 588
Typ C	0	24	0	81 873

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21108	22370	2,39	46,61
21893	21992	1,00	48,66
21992	21992	0,00	47,68
22370	22370	0,00	47,42

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Testosteron**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20961-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Testosteron; Testosteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Testosteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Testosteron	12F13-N02	20729	40	20120628
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	20961	40	1402309
Caelo	Testosteron	13406004	21370	40	20131219

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970	40	20150526
Caelo	Testosteron	15244906	21987	40	20150814
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232	40	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561	40	20160510*
Caelo	Testosteron	16311506	23244	40	20161123
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764	40	20171205
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI	35	20150526
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI	24	20150814
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI	25	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561SI	34	20160510*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 478 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 73 108 Spektren aus insgesamt 1598 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1044 Spektren von 31 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Testosteron	10F14-N01	20242	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	20591	40
Caelo	Testosteron	13406004	21371	40
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970 [†]	20
Caelo	Testosteron	15244906	21987 [†]	20
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994	60
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232 [†]	20
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146	40
Caelo	Testosteron	171199	23347	40
Caelo	Testosteron	171199	23670	30
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201	40
Caelo	Testosteron	181478	24265	40
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI [†]	19
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI [†]	14
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994SI	32
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI [†]	10
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707SI	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146SI	21
Caelo	Testosteron	16311506	23244SI	30
Caelo	Testosteron	171199	23347SI	28
Caelo	Testosteron	171199	23670SI	30
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764SI	30
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132SI	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201SI	40
Caelo	Testosteron	181478	24265SI	40

- 168 774 Spektren aus insgesamt 3646 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 79 Spektren von 39 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteron	11/07-N12	2
EuRho	Testosteron	1106011-03	2
Caelo	Testosteron		1
Caelo	Testosteron	12176305	3
Euroo/Phoenix	Testosteron	1307001-01	1
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	6
Caelo	Testosteron	13134806	4
Spirig	Testosteron	13406003	1
Caelo	Testosteron	13406004	2
Fagron	Testosteron	13G10-N03	2
Fagron	Testosteron	13g10n03	1
Fagron	Testosteron	13I26-N08	1
Fagron	Testosteron	13L09-B03-294148	1
Fagron	Testosteron	13L09-B03-294149	1
Fagron	Testosteron	13109b03294149	1
Fagron	Testosteron	13109b03298118	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-01	3
Euro OTC	Testosteron	140400201	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-1	1
Euro OTC	Testosteron	1408015-01	1
Phönix Gotha	Testosteron	1408015-01	1
Caelo	Testosteron	14201105	1
Caelo	Testosteron	14355605	1
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	3
Caelo	Testosteron	15195802	1
Caelo	Testosteron	15195803	1
Caelo	Testosteron	15412201	1
Caelo	Testosteron	15412202	1
Euro OTC	Testosteron	1604049-01	2
Caelo	Testosteron	1604049-01	1
Caelo	Testosteron	16225807	2
Euro OTC	Testosteron	1702017-01	2
Fagron	Testosteron	1712-B05	1
Euro OTC	Testosteron	180506-01	1
Fagron	Testosteron	GTJ151103	1
Shandong Northwest Manu...	Testosteron	GTJ160510	1
NWM CHina	Testosteron	TE150402	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	2
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	2
Phönix Gotha	Testosteron	1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	110611-003	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1207005-02	2
Klenk	Testosteron	12176305	1
Großhandel	Testosteron	12F13-N02	1
Caelo	Testosteron	13134804	1
Großhandel	Testosteron	13610-N03	1
Großhandel	Testosteron	13G10-N03	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-1	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-2	1
Euro OTC	Testosteron	3x1106011-03	1
Caelo	Testosteron	APL00034466T	1
Fagron	Testosteron	12F13-N02	1
EUro/AHD	Testosteron	1106011-03	1
Caelo	Testosteron	12176301	1

- 81 818 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 788 Chargen von 709 weiteren Substanzen.
Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Testosteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	478	0	73 108
Typ B	0	1035	9	168 774
Typ C	0	75	4	81 818

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,7448 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,1379 % (> 98,8506 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	94,9367 % (> 91,1392 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20729	22232	16,41	40,00
20961	20961	0,00	24,85
21370	20961	8,00	29,45
21970	22232	3,29	27,25
21987	22232	3,17	30,05
22232	22232	0,00	33,02
22561	22561	0,00	36,12
23244	20961	5,49	25,06
23764	20961	4,49	27,03

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Testosteronpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20880-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteronpropionat; Testosteroni propionas; Testosteronum propionicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* 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 *Testosteronpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Testosteronpropi...	12163607	20880	40	AR-15-FG-000623-01
Euro OTC	Testosteronpropi...	1109024-02	21644	40	1503607
Euro OTC	Testosteronpropi...	1511003	22230	40	20151111*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Testosteronpropi...	1512023	22288	30	20151230*
Caelo	Testosteronpropi...	15444709	23170	40	1707612
Euro OTC	Testosteronpropi...	1511003	22230SI	28	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi...	1512023	22288SI	30	20151230*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 248 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 338 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 264 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- 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
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	21644 [†]	20
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003	22230 [†]	20
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023	22288 [†]	15
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003	22230SI [†]	15
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023	22288SI [†]	15

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	23170SI	30
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334SI	29
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734SI	40

- 169554 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 321 Spektren von 160 *Apo-Ident*-Kunden aus 124 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 121 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix / AHD	Testosteronpropionat	40/14	1
Caelo	Testosteronpropionat	103004	1
Caelo	Testosteronpropionat	10L03-N16	2
Caelo	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-03	1
Fagron	Testosteronpropionat	11G15-N07	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163610	3
Caelo	Testosteronpropionat	12163612	6
Phönix	Testosteronpropionat	12163613	1
phoenix	Testosteronpropionat	12163615	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163616	4
Caelo	Testosteronpropionat	12163617	4
Phönix	Testosteronpropionat	12163617	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163619	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163621	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08-N02	15
Fagron	Testosteronpropionat	13F05-N04	20
Caelo	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	13I03-N02	1
Phönix	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287647	11
apomix	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	4
Fagron	Testosteronpropionat	13K25B05287648	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1409037-01	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-291977	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296958	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296960	2
Fagron	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	6
Caelo	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02	3
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	7
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02-304721	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	2
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	8
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02304722	1
Caelo	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	2
Anzag	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Phönix WE:25.04.16 EK:1...	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09-318371	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003002	9
Caelo	Testosteronpropionat	15003004	1
Caelo	Testosteronpropionat	15003008	3
Fagron	Testosteronpropionat	1501-B09-312867	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1504023-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003-01	6
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023-01	2
Caelo	Testosteronpropionat	15169504	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444702	4
Phönix	Testosteronpropionat	15444702	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444703	8
Ebert 17.08.16	Testosteronpropionat	15444703	1
allianz	Testosteronpropionat	15444704	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444705	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444706	3
Gehe	Testosteronpropionat	15444706	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444707	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444711	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444712	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444714	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	15444718	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444719	1
Fagron	Testosteronpropionat	15D03-B02-310694	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B01-318371	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-312867	2
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-318371	1
Fagron	Testosteronpropionat	15k03-b03	1
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	6
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B-03-315218	1
Galderma	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24B04320784	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	2
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-322593	5
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05	2
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-325476	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326482	2
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	2
Fagro/Noweda	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	2
Fagron	Testosteronpropionat	16H22B05326483	1
Caelo	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	1
Gehe/Fragon	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/Kehr	Testosteronpropionat	17B09-B04-335269	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	3478/09153915	1
Fagron	Testosteronpropionat	36513M1	2
Caelo	Testosteronpropionat	36814M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	36814M1	2
Caelo	Testosteronpropionat	36814m1	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	606213811	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03TP	4
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	5
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12J10-N08TP	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643TP	1
Caelo	Testosteronpropionat	12J10-N08	2
Caelo	Testosteronpropionat	106212376	1
Fagron	Testosteronpropionat	6081201	1
Caelo	Testosteronpropionat	612212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	614E2376	1
Caelo	Testosteronpropionat	903312376	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235809	1
Finze	Testosteronpropionat	10366002	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235821	1
Fargon	Testosteronpropionat	10L03-N16	1
Fagron	Testosteronpropionat	11/12-N03	1
Fagron	Testosteronpropionat	10L03-N16	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-01	2
Phönix/Euro	Testosteronpropionat	110301002	1
Phönix	Testosteronpropionat	1103010-02	1
Caelo	Testosteronpropionat	1108212376	1
Phoenix	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Andor	Testosteronpropionat	1109024-03TP	1
Fagron	Testosteronpropionat	11C21-N09	1
Fagron	Testosteronpropionat	11K18-N04	5
Noweda	Testosteronpropionat	11K18-N04	1
Caelo	Testosteronpropionat	11K18-N04	1
Fargon	Testosteronpropionat	11K18-N04	1
Fagron	Testosteronpropionat	12/10-N08	1
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Caelo	Testosteronpropionat	12060102	3
Caelo	Testosteronpropionat	12163605	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163607	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163615	1
Fagron	Testosteronpropionat	12163616	2
Caelo	Testosteronpropionat	1263607	1
Fagron	Testosteronpropionat	12A02-N05	5
Caelo	Testosteronpropionat	12A02-N05	1
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Fagron	Testosteronpropionat	12E04-N01	4
Fagron	Testosteronpropionat	12J10-N08	3
Fagron	Testosteronpropionat	12E29-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10N-08	1
Phönix	Testosteronpropionat	12J10-N08	1
Fagron	Testosteronpropionat	13/03-N02	1
Phönix	Testosteronpropionat	13C08-N02	2
Fagron	Testosteronpropionat	13C08N02	1
Jenne	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	20121012-3	1
Caelo	Testosteronpropionat	2013U-02376	1
Fagron	Testosteronpropionat	24411M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	32012M1	3
Fagron	Testosteronpropionat	3613M-02376	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Testosteronpropionat	970116/1	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12E04N01TP	2
Anzag 21.02.2013	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	1
Anzag 04.09.12	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	1
AHD	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP10L03-N16TP	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP-12J10-N08Tp	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643T	1
Fagron	Testosteronpropionat		1

- 81 576 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 710 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Testosteronpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteronpropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	248	0	73 338
Typ B	0	264	0	169 554
Typ C	0	318	3	81 576

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5806 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,7273 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,0654 % (> 98,1308 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20880	20880	0,00	8,10
21644	21644	0,00	7,15
22230	22230	0,00	9,18
22288	22288	0,00	8,88
23170	23170	0,00	7,95

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracain Base**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20947-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tetracain Base; Tetracain; Tetracainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tetracain Base* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	20947	40	20130108
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	21603	40	AR-14-FG-012475-01
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650	40	20140205
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	21659	40	20140205
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	22299	30	20160128*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 396 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 495 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.
- 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
Fagron	Tetracain Base	10H05-N08	20231	40
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	21603 [†]	20
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	21650 [†]	80
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	21659 [†]	20
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	22299 [†]	15
Euro OTC	Tetracain Base	1606009	22717	40
Euro OTC	Tetracain Base	1609010	22858	40
Euro OTC	Tetracain Base	1701035	23149	40
Caelo	Tetracain Base	171117	23321	40
Euro OTC	Tetracain Base	1708024	23736	40
Euro OTC	Tetracain Base	1803002	24066	40
Euro OTC	Tetracain Base	1805019	24135	40
Caelo	Tetracain Base	181249	24255	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

- 169323 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 153 Spektren von 62 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 67 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracain Base	10887133	1
Euro OTC	Tetracain Base	12081501	1
Euro OTC	Tetracain Base	1312034-01	9
Phönix	Tetracain Base	1312034-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	2
GEHE 04.05	Tetracain Base	1405025-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-02	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-2490207	1
GEHE 02.05.2014	Tetracain Base	14A16-B04-290208	3
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-290207	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290208	3
Fagron	Tetracain Base	14a16-b04-290208	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Phoenix 07.10.14	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08	2
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297306	3
Phoenix Goettin	Tetracain Base	14G30-B08-297306	1
Fagron	Tetracain Base	14g30-b08-297306	1
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02	2
Fagron	Tetracain Base	14K03B02303178	1
Fagron	Tetracain Base	14K03-B02-303179	2
Fagron	Tetracain Base		1
Fagron	Tetracain Base	15/16-B06-312783	2
Fagron	Tetracain Base	15/16-B06-316260	1
Euro OTC	Tetracain Base	151022-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	1512022-01	1
Caelo	Tetracain Base	1512022-01	1
Caelo	Tetracain Base	1516B06312783	1
Fagron	Tetracain Base	1516-B06-316259	1
Fagron	Tetracain Base	1516-B06-316260	1
Fagron	Tetracain Base	15D01-B03-306258	3

fortgesetzt auf folgender Seite

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
Faron	Tetracain Base	15D01-B03-306258	2
Fagron	Tetracain Base	15G30-B04	1
Hepart	Tetracain Base	15G30-B04-310590	1
Fagron	Tetracain Base	15G30-B04-312060	1
Euro OTC	Tetracain Base	160600-01	1
Caelo	Tetracain Base	16/AKD12	1
Euro OTC	Tetracain Base	1606009-01	4
Fagron	Tetracain Base	1606009-01	1
Euro OTC	Tetracain Base	1609010-01	6
Caelo	Tetracain Base	16A13-B07-318736	4
Fagron	Tetracain Base	16A13-B07-318736	4
Caelo	Tetracain Base	16a13-b07-318736	1
Caelo	Tetracain Base	16E23-B04	1
Fagron	Tetracain Base	16E23-B04-323269	2
GEHE	Tetracain Base	16G29-B02-325569	1
Fagron	Tetracain Base	16G29B02325570	2
Fagron	Tetracain Base	16G29-B02-325570	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06-327371	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06	1
Ebert-Jacobi	Tetracain Base	16J12-B06-327371	1
Fagron	Tetracain Base	16J12-B06-329087	1
Euro OTC	Tetracain Base	1701035-01	2
Euro OTC	Tetracain Base	1708024-01	2
Fagron	Tetracain Base	17E18-B02-337216	1
Fagron	Tetracain Base	2913Q-07165	1
Fagron	Tetracain Base	TC0090913	2
Euro OTC	Tetracain Base	TC0091115	1
Phönix	Tetracain Base	3465093	1
Fagron	Tetracain Base	5111202	1
Fagron	Tetracain Base	11D07-N20	1
Phönix	Tetracain Base	11g12-n13	1
Fargron	Tetracain Base	11G12-N13	1
Fagron	Tetracain Base	11G12-N13	4
Fagron	Tetracain Base	11101-N09	1
Fagron	Tetracain Base	11L09-N03	3
Phönix 19.06.2012	Tetracain Base	11L09-N03	1
Fagron	Tetracain Base	12115008	1
Fagron	Tetracain Base	12F26-N05	2
Fagron	Tetracain Base	12F29-N05	7
phönix, 14.11.2012	Tetracain Base	12F-29-N05	1
Fagron	Tetracain Base	12f29-n05	1
Phoenix 26.03.2013	Tetracain Base	12F29-N05	1
Fagron	Tetracain Base	12H23-N07	2
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	6
Anzag 08.03.2013	Tetracain Base	12L19-N10	2
Phönix	Tetracain Base	1303018-01	1
Fagron	Tetracain Base	13D30-N11	3
Fagron	Tetracain Base	3465093	1
Caelo	Tetracain Base	T-290413-1	1
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-290209	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297305	1
Fagron	Tetracain Base	14g30-b08-297305	1
Caelo	Tetracain Base	14K03-B02-303179	1
Fagron	Tetracain Base	14G30-B08-297307	1
Caelo	Tetracain Base	1606009-01	1
Fagron	Tetracain Base	17K13-B02-344448	1
Fagron	Tetracain Base	16G29-B02-325569	1

- 81 744 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 763 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tetracain Base* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracain Base* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	73 396
Typ B	0	448	47	169 323
Typ C	0	149	4	81 744

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,5051 % (> 89,8990 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,3856 % (> 95,4248 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20947	21603	2,53	58,57
21603	21603	0,00	58,89
21650	22299	5,02	56,32
21659	21603	4,45	59,63
22299	22299	0,00	49,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tetracainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20037-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracainhydrochlorid; Amethocainhydrochlorid; Pantocain®; Tetracaini hydrochloridum; Tetracainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* 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 *Tetracainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracainhydroch...	12019822	20924	40	20120228
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1506040	21845	40	20150713*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1512019	22285	30	20151228*
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1612005	22912	40	20170112*
Fagron	Tetracainhydroch...	15K04-B03-322151	23162	40	20160112
Caelo	Tetracainhydroch...	15437108	23163	40	20160211
Euro OTC	Tetracainhydroch...	1807017	24141	40	20180730*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 73 316 Spektren aus insgesamt 1600 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 345 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	83228149	20037	30
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	20215	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040	21845 [†]	20
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019	22285 [†]	15
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	22708	40
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	23500	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1706018	23558	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1712012	23886	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006	23910	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001	24079	40

- 169473 Spektren aus insgesamt 3653 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 749 Spektren von 239 *Apo-Ident*-Kunden aus 166 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 161 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	16
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	19
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	11
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1313012-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155711	11
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	7
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid		1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	15/AKD1	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093547	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Alliance Health 22.08.2...	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tetracainhydrochlorid	80/02140614	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10330837	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990834	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	10416THCL	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	218I-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-07	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1155727	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	7

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTG	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
gehe	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	23
Alliance Health 30.04.2...	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	130301201	3
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid		1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	20
Phoenix am 30.04.2014	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
EuroTOC / Noweda	Tetracainhydrochlorid	131000601	2
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	4
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	131000601	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155703	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155705	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155706	11
Gehe 07.07.2014	Tetracainhydrochlorid	13155706	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13155710	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13155711	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	13155711	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155714	3
BASF Fine Chemicals Swi...	Tetracainhydrochlorid	13155714	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155716	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155720	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155724	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155727	8
Calo/AHD	Tetracainhydrochlorid	13155727	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	10
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	4
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	1
Alliance Health 05.05.2...	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid		1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290278	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-Bo4-290276	1
euroct/gehe	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	25
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	3
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140502601	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-04	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	14
AHD 12.12.14 EK 6,94	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Phoenix Goettin	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	11
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	3
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	20
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	141101901	1
BASF Pharma	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1418-03-300199	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293966	7
Alliance Health	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-Bo3-300200	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14c18d03300199	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	25
Euro/Phönix	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-02	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079501	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079507	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	15120019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	22
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	151-2019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196102	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196103	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196104	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15356902	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437102	2
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	15437104	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437104	16
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437106	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437109	10
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437114	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15437117	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437119	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437121	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-306306	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	5
AHD	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-313594	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15h24-b03-313594	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04B03318369	1
Fargon Services NL	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	3
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-328163	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-bo3-312151	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix 04.11.16 Phoeni...	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	5
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	7
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G25-B03-332099	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	5
Fagro/Gehe	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327369	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	17081503	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338539	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	221630-0003	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	24102014A	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	4811A-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	4827030	2
BASF/ Phoenix	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Orgamol Pharma	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990837	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	9070003	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118210	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118211	1
gehe, 03.01.2013	Tetracainhydrochlorid	10118211	1
Anzag 19.06.2012	Tetracainhydrochlorid	10118218	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118218	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118225	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10A29-N12	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-02	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	2
anzag, 14.11.2012	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	111001002	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	11110010-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11C22-N04	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019802	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11I15-N12	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	12019803	1
Phoenix 26.03.2013	Tetracainhydrochlorid	12019809	1
Gehe 07.03.2013	Tetracainhydrochlorid	12019810	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019810	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019812	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019815	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019816	12
phönix 14.08.2013	Tetracainhydrochlorid	12019816	1
Sino Phyto	Tetracainhydrochlorid	12019816	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019820	1
Gehe 05.11.2013	Tetracainhydrochlorid	12019822	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Tetracainhydrochlorid	120700-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	5
Anzag 07.03.13	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
EuRho Anzag	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Euro CT Phönix	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	9
Noweda	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	2
Noweda/ BASF Pharma (Ev...	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Alliance Healthcare	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12h24-n05	1
Noveda	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N050696/1050	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	8
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	1
gehe	Tetracainhydrochlorid	1303012	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	13155710	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13G02-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13k25-b04-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13q11-n07	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	20160812-2	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	212131/221630-0002	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	27111305	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Finze	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2906009V-03	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2906009V-04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3413U02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3113M-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4313E-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3913I-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140902601	1
Euro OTG Pharma	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14c18-B03-300200	1
Sanacorp, 21.02.17, 13,...	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Euro OTG/ AHD	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	2
Gutenberg-Apotheke	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	1
VDI 26.09.14 12,00 euro	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14090-26	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14c18-b03-293966	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300202	1
Synopharm/Anzag	Tetracainhydrochlorid	2712Q-02039	1
Jenne	Tetracainhydrochlorid	13D11-No7	1

- 81 148 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 670 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	73 316
Typ B	0	345	0	169 473
Typ C	0	742	7	81 148

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,2609 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,0654 % (> 98,6649 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20924	21845	5,97	66,76
21845	21845	0,00	64,91
22285	22285	0,00	64,51
22912	22912	0,00	67,02
23162	22912	4,24	66,60
23163	21845	4,86	65,94
24141	24141	0,00	63,01

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20044-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracyclinhydrochlorid; Tetracyclini hydrochloridum; Tetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1302012-01	21079	40	1411585
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21427	39	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21428	40	20130807

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1506012	21835	40	20150707*
Caelo	Tetracyclinhydro...	161167	22468	40	20160504*
Caelo	Tetracyclinhydro...	15230712	22833	40	20150819

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 239 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 347 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 260 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.
- 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
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	09C25-N10	20044	30
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	21427 [†]	20
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	21428 [†]	20
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012	21835 [†]	20
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	161167	22468 [†]	20
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	22545	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020	23691	30
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172858	23847	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	181986	24256	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.

- 169558 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 283 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 91 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 87 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1017A-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	103201301	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	13
EuRho/AHD	Tetracyclinhydrochlorid		1
Anzag/euRho	Tetracyclinhydrochlorid		1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353603	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353613	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353616	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	10
Aliance am 10.03.2014	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	18
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	13042015C	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201302	3
Alliance Health 22.08.2. . .	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Celo/Kehr	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201309	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13J22-N04	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294454	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294455	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13L10B02296956	1
Phönix/Euro	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	10
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140203001	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
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Qiyuan Pharma/Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	7
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080605	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080606	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	14120007-01	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007	1
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	9
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364601	1
Hoff/ Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364612	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364616	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364617	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-299498	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303911	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303912	3
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-311/07	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-311707	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-314870	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-313591	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	26
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-Bo5-303912	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	2
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230707	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230715	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230717	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230720	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302601	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	17
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	4
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	2
Ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	2
Ichthyol/Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160621TCH	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116701	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	2
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116709	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116715	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116721	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	166116709	1
Euro OTG/ AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	180306T/1412007-03	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21111404	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2714U-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4012Q-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	5091202	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4315I-02378	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	9248704	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	100403401	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1103003-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	100518-62	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	111002901	1
Kehr	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1204039	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	12040390	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	5
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	1
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	1
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	3
Eurho/Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	120403902	1
200, 14.11.2012	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138106	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	1
Anzag 30.04.2013	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353612	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353609	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1235613	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12E10-N05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12J15-N05	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Phönix Gotha	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140410-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	141200701	1
ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	150601201	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2612Q-02378	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	28021315	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1103003-02	1
EUro/AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1

- 81 614 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 743 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	239	0	73 347
Typ B	0	240	20	169 558
Typ C	0	267	16	81 614

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,4895 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	92,3077 % (> 91,1538 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	94,3463 % (> 93,2862 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21079	21079	0,00	27,88
21427	21835	6,52	30,14
21428	21835	2,71	29,87
21835	21835	0,00	29,29
22468	22468	0,00	27,86
22833	21079	5,95	28,90

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thalidomid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 21552-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thalidomid; Thalidomidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Thalidomid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552	40	1503608
Caelo	Thalidomid	13395704	21739	40	20140207
Caelo	Thalidomid	15276711	22880	40	1704508
Fagron	Thalidomid	15A13-B01-312230	22882	40	1704509

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Thalidomid*.
- 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
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552 [†]	20
Caelo	Thalidomid	13395704	21739 [†]	20
Caelo	Thalidomid	162703	22774	40
Caelo	Thalidomid	172100	23684	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 *Thalidomid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Thalidomid	13K20-N01	1
Fagron	Thalidomid	14E27-B04-299297	1

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thalidomid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	2	0	81 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21552	21552	0,00	58,65
21739	21552	16,21	57,23
22880	22880	0,00	60,86
22882	22882	0,00	58,34

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Theophyllin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20723-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin; Theophyllinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Theophyllin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin	12166316	20723	40	1402055
Caelo	Theophyllin	12341101	21740	40	20121115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Theophyllin*.
- 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	Theophyllin	12341101	21740 [†]	20
Caelo	Theophyllin	15203018	23253	40
Caelo	Theophyllin	171962	23854	40

- 169 718 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12341101	2
Caelo	Theophyllin	12341104	1
Caelo	Theophyllin	15203010	1
Caelo	Theophyllin	12166305	2
Noweda	Theophyllin	12166305	1
Caelo	Theophyllin	12166306	1
Caelo	Theophyllin	12166311	1
Caelo	Theophyllin	12166312	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Theophyllin	12166315	1
Caelo	Theophyllin	12166315	1
Caelo	Theophyllin	3912A-02382	1

- 81 884 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 824 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	94	6	169 718
Typ C	0	13	0	81 884

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	94,0000 % (> 91,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20723	20723	0,00	80,83
21740	20723	7,97	78,07

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20831-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat; Theophyllinum aethylendiaminum hydricum; Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12145301	20831	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12363708	20992	40	20130116
Caelo	Theophyllin-Ethy...	13268609	21549	40	1412133

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- 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	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	15380302	22589	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	17073707	23564	30
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	172999	23823	40

- 169 708 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- 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	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	15380302	1
ACM / Phoenix	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy...	KNC0896J14	1

- 81 895 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 831 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	107	3	169 708
Typ C	0	2	0	81 895

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,2727 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8851 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20831	21549	5,26	63,05
20992	21549	4,05	61,27
21549	21549	0,00	61,39

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thiaminchloridhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20566-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; Aneurinchlorid-hydrochlorid; Aneurinum hydrochloricum; Thiamini - hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* 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 *Thiaminchloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thiaminchloridhy...	14069502	21511	40	8986
Euro OTC	Thiaminchloridhy...	1211008-02	21647	40	20121122
Caelo	Thiaminchloridhy...	160156	22477	40	20160316*
Euro OTC	Thiaminchloridhy...	1612004	22919	40	20170117*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 560 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	L11030345	20386	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	20406	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1008026	20529	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	20533	40
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	10316406	20538	40
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	12D16-N02	20566	40
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371302	20570	40
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	21478	60
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	21511 [†]	20
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-02	21647 [†]	20
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	160156	22477 [†]	20
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	170976	23368	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034	23439	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013	23911	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001	24146	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.

- 169 258 Spektren aus insgesamt 3650 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 34 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371309	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	4071402	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	8121405	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	10111401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12091407	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11061401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Sanacorp	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	13296610	4
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	13E22-No8	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15003201	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199009	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199099	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034-01	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013-01	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	190115006	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	5122	1
Finze	Thiaminchloridhydrochlorid	9216114	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371313	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371319	3
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-01	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	3312A-01119	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid		1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	L1305038-01	1

- 81 863 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 809 Chargen von 709 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 Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiaminchloridhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	480	80	169 258
Typ C	0	31	3	81 863

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	85,7143 % (> 85,1786 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	91,1765 % (> 82,3529 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21511	21511	0,00	43,86
21647	22477	12,22	41,68
22477	22477	0,00	36,47
22919	22919	0,00	41,56

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20003-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thymol; Thymolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Thymol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thymol	14025805	21469	40	20140127
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639	40	20131219
Euro OTC	Thymol	1510004	21943	40	20151016*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 290 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.
- 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	Thymol	82563169	20003	30
Caelo	Thymol	14025805	21469 [†]	20
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639 [†]	20
Euro OTC	Thymol	1510004	21943 [†]	20
Caelo	Thymol	16144101	23160	40
Fagron	Thymol	15H13-B05-328912	23499	40
Euro OTC	Thymol	1710037	23773	40
Caelo	Thymol	173407	23837	40
Caelo	Thymol	181424	24231	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.

- 169 528 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 84 Spektren von 67 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymol	2031503	1
Sanacorp	Thymol	9E14-N16	1
Caelo	Thymol	11178718	1
Caelo	Thymol	11178716	1
Caelo	Thymol	11358607	3
Sanacorp	Thymol	1135816	1
Caelo	Thymol	11358608	1
Phönix	Thymol	11358610	1
Caelo	Thymol	11358610	1
Caelo	Thymol	11358616	2
Euro OTC	Thymol	1202028-01	2
Fagron	Thymol	12B06-N11	2
Fagron	Thymol	12D04-N04	1
Fagron	Thymol	12E30-N11	1
Fagron	Thymol	12H29-N02	3
Fagron	Thymol	12K01-N02	3
Noweda	Thymol	12k01-no2	1
Fagron	Thymol	12M29-N02	1
Frey+Lau GmbH/Phönix	Thymol	1312022-01	1
Euro OTC	Thymol	1312022-01	1
Gehe Kassel	Thymol	1312022-01	1
Caelo	Thymol	13147502	2
Caelo	Thymol	13288802	4
Caesar & Lorenz GmbH	Thymol	13288806	1
Caelo	Thymol	14025802	2
PHOENIX 26.03.2014	Thymol	14025802	2
	Thymol	14025802	1
Caelo	Thymol	14025805	1
Caelo	Thymol	14025807	1
Caelo	Thymol	14025809	2
Caelo	Thymol	14025815	2
Caelo	Thymol	14025816	1
Euro OTC	Thymol	1410007-01	5
Caelo	Thymol	14302401	1
Caelo	Thymol	14310601	1
Caelo	Thymol	14310605	1
Phönix	Thymol	1510004-01	1
Euro OTC	Thymol	1510004-01	1
Euro OTC	Thymol	1510004-02	6
Caelo	Thymol	15130101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymol	15130106	1
Caelo	Thymol	15362901	4
Ebert & Jacobi 02.08....	Thymol	15362901	1
Caelo	Thymol	15362908	1
Caelo	Thymol	15362910	1
Caelo	Thymol	16144101	1
Caelo	Thymol	16144105	3
Caelo	Thymol	17324203	1
Caelo	Thymol	19061303	1
Euro OTC	Thymol	20151012-1	1
Fagron	Thymol	713575	1
ACM / Herba	Thymol	KNC1166J14	1

- 81 813 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 788 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	289	1	169 528
Typ C	0	80	4	81 813

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,6552 % (> 98,6207 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	95,2381 % (> 91,6667 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21469	21943	15,59	49,10
21639	21943	22,18	48,78
21943	21943	0,00	57,93

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tobramycinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20951-2018-12-13
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tobramycinsulfat; Tobramycini sulfas; Tobramycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tobramycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tobramycinsulfat	12G03-N03	20951	40	1404541
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624	40	1508071
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832	40	8963

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240	40	9202
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252	40	20151208*
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359	30	20150928
Audor	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	22393	40	1608462
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-336397	23515	40	1801385

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 276 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 475 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.
- 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
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624 [†]	20
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832 [†]	20
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240 [†]	20
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252 [†]	20
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359 [†]	15
Audor Pharma	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	23502	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1710029	23870	40
Fagron	Tobramycinsulfat	13K15-B30-288062	21741SI	120
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832SI	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240SI	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252SI	60

- 169 343 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PHOENIX 31.01.2014	Tobramycinsulfat	1202006-01	1
Fagron	Tobramycinsulfat	13H09-N09	1
Fagron	Tobramycinsulfat	15/17-B04-315697	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	1
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04	1
Euro OCT/Noweda	Tobramycinsulfat	1510035-01	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03	5
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-317988	2
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-319433	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-330974	2
Fagron	Tobramycinsulfat	16C04-B06	1
Fagron	Tobramycinsulfat	17E05-B03-338122	2

- 81 877 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 820 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tobramycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	73 276
Typ B	0	317	158	169 343
Typ C	0	18	2	81 877

Die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	66,7368 % (> 66,1053 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	90,0000 % (> 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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20951	20951	0,00	10,85
21624	21624	0,00	15,20
21832	21832	0,00	18,43
22240	22240	0,00	36,18
22252	22252	0,00	18,02
22359	21832	8,43	20,28
22393	22393	0,00	9,89
23515	23515	0,00	22,85

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tosylchloramid-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20133-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tosylchloramid-Natrium; Chloramin-T; Chloraminum; Natriumsulfamidochlorid; Tosylchloramidum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Tosylchloramid-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tosylchloramid-N...	13103201	20864	40	20130424
Caelo	Tosylchloramid-N...	13361602	21115	40	1407634
Caelo	Tosylchloramid-N...	16236603	23562	40	20160819

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.
- 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	Tosylchloramid-Natrium	09359512	20133	40
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	21480	60
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	162366	22773	40
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	172265	24238	40

- 169 638 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 89 Spektren von 39 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103206	7
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103207	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103210	4
EuRho	Tosylchloramid-Natrium	133610607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	4
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361607	7
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183504	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361608	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183505	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183509	1
Phoenix goettin	Tosylchloramid-Natrium	14183509	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B03-291967	1
Euro OTC	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B03-29401	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B3-294701	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14L12-B01-301915	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	15039602	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15039603	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15183905	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370501	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370505	1
Caeolo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	181970-003	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	71051187	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	72215377	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11/07-N06	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116709	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11210803	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11J07-N06	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116708	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11D19-N05	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	12/22-B02-288834	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12277005	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323605	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323601	1
Synopharm am 10.09.2012	Tosylchloramid-Natrium	12323607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323606	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323607	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323608	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323609	2
Sanacorp	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Anzag	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103201	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103202	1
PHOENIX am 22.01.2014	Tosylchloramid-Natrium	13103206	2
PHOENIX am 12.06.2012	Tosylchloramid-Natrium	181970-0001	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	Ch12H09-N01	2
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	1310206	1

- 81 808 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 788 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tosylchloramid-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	169	11	169 638
Typ C	0	77	12	81 808

Die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,8889 % (> 92,2222 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	86,5169 % (> 83,1461 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20864	21115	10,29	28,35
21115	21115	0,00	31,04
23562	21115	6,05	31,30

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tranexamsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20397-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tranexamsäure; Acidum tranexamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tranexamsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654	40	AR-17-FG-016394-01
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727	40	AR-15-FG-008937-02
Fagron	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	23505	40	20160622

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.
- 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
Fagron	Tranexamsäure	11J11-N05	20397	40
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654 [†]	20
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727 [†]	20
Fagron	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	23503	50
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	23504	40

- 169 648 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13K08-B04-287966	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N240002/40	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	1508016MT	1
Caelo	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	16B03-B02-319617	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1712011MT	2
Fagron	Tranexamsäure	12D11-N02	1
Caelo	Tranexamsäure	20110429	1
Fagron	Tranexamsäure	13G24-N21	1

- 81 882 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 821 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tranexamsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	170	0	169 648
Typ C	0	15	0	81 882

Die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21654	21654	0,00	84,07
21727	21727	0,00	83,79
23505	21654	2,30	85,50

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tretinoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20474-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tretinoin; Tretinoinum; Vitamin-A-Säure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tretinoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747	40	1507085
Caelo	Tretinoin	15028403	21757	40	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878	20	20150717

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940	40	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574	40	20160603*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936	40	20150619
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI	40	1507085
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI	40	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI	40	20150717
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI	40	20151102*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936SI	40	20150619

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 166 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1001 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tretinoin	09364503	20195	41
zu erfassen	Tretinoin	zu erfassen	20220	40
Fagron	Tretinoin	11A27-N01	20239	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tretinoin	11284703	20474	40
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747 [†]	20
Caelo	Tretinoin	15028403	21757 [†]	20
Caelo	Tretinoin	15239503	21878 [†]	40
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940 [†]	20
Caelo	Tretinoin	162915	22779	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251	40
Caelo	Tretinoin	181674	24258	40
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI [†]	20
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI [†]	20
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI [†]	20
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI [†]	20
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574SI	40
Caelo	Tretinoin	162915	22779SI	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911SI	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680SI	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061SI	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251SI	20
Caelo	Tretinoin	181674	24258SI	40

- 168817 Spektren aus insgesamt 3647 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 421 Spektren von 213 *Apo-Ident*-Kunden aus 151 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 147 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	12959AX20	2
Nachprüfung	Tretinoin		1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-01	8

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	1304028-02	11
EuRho/Sanacorp	Tretinoin	130402802	1
Caelo	Tretinoin	13278102	6
Caelo	Tretinoin	13308004	5
Sanacorp	Tretinoin	13308004	1
Fagron	Tretinoin	13A08-N07	2
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287360	6
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287361	2
Caelo	Tretinoin	13B05-B02-287360	1
Fagron	Tretinoin	13C11-N06	2
Fagron	Tretinoin	13D30-N14	3
Fagron	Tretinoin	13D30N14	1
Euro OTC	Tretinoin	14020007-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007	1
Euro OTC	Tretinoin	140200701	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-01	6
Fargron	Tretinoin	1402007-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	8
Phönix	Tretinoin	1402007-02	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-03	4
Bombastus	Tretinoin	1402007-03	1
BASF	Tretinoin	1402007-03	1
Caelo	Tretinoin	14040504	6
Fagron	Tretinoin	14040504	1
Caelo	Tretinoin	14040507	1
Caelo	Tretinoin	14093502	4
Caelo	Tretinoin	14093503	2
Fagron	Tretinoin	14093505	1
Euro OTC	Tretinoin	14101602	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-01	12
Caelo	Tretinoin	1411016-01	1
Fagron	Tretinoin	1411016-01	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-02	1
Eurimpharm	Tretinoin	1411016-01	1
Euro OTC	Tretinoin	141101602	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-02	10
Euro OTC	Tretinoin	141107602	1
Caelo	Tretinoin	14252702	3
Euro	Tretinoin	14111016-01	1
Caelo	Tretinoin	14252710	2
Caelo	Tretinoin	14252706	2
Caelo	Tretinoin	14252801	2
Caelo	Tretinoin	1452802	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04	1
Phönix	Tretinoin	14D09-B04	2
Phönix	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Fargron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293594	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-295551	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303152	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303157	4
Caelo	Tretinoin	14L24-B01-303157	2
Caelo	Tretinoin	15078301	1
Caelo	Tretinoin	15078302	2
Caelo	Tretinoin	15078303	2
Anzag/Henry Lamotte	Tretinoin	15078303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Tretinoin	15078305	1
Caelo	Tretinoin	15078305	2
Noweda	Tretinoin	15078307	1
Caelo	Tretinoin	15078307	3
Caelo	Tretinoin	15078308	1
Caelo	Tretinoin	1510007-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-01	9
Caelo	Tretinoin	151000701	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-02	8
Fagron	Tretinoin	1510007-02	1
Caelo	Tretinoin	1510007-02	1
WE:Phönix 20.08.2016 E...	Tretinoin	1510007-02	1
Caelo	Tretinoin	15239502	5
Caelo	Tretinoin	15239501	1
Caelo	Tretinoin	15239503	2
Caelo	Tretinoin	15437303	6
Celo	Tretinoin	15437303	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308722	2
Sanacorp	Tretinoin	15F01-B06-308722	1
Noweda	Tretinoin	15F01-B06-308722	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308856	2
Caelo	Tretinoin	15F01-B06-308856	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-313216	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Noweda	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Euro OTC	Tretinoin	16004059-02	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-01	12
WE:Phönix 02.11..2016 ...	Tretinoin	1604059-01	1
Euro OTC	Tretinoin	160405902	1
Caelo	Tretinoin	16070001	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-02	5
Caelo	Tretinoin	16070002	3
Euro OTC	Tretinoin	1612010-01	7
Caelo	Tretinoin	1612010-01	3
Euro OTC	Tretinoin	161201001	1
Caelo	Tretinoin	16291502	3
Caelo	Tretinoin	16291503	4
Euro OTC	Tretinoin	165070002	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04	1
Fagron	Tretinoin	231115T	1
Noweda	Tretinoin	1008021-02	1
gehe	Tretinoin	11225511	1
Caelo	Tretinoin	1517E-02563	1
Caelo	Tretinoin	1604059-02	1
Gehe	Tretinoin	1612010-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1612010-02	2
phönix	Tretinoin	1612010-01	1
Euro OTC	Tretinoin	161210-01	1
Caelo	Tretinoin	16217108	1
Fagron	Tretinoin	16F14B-04	1
Fagron	Tretinoin	16F14B04325560	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-326181	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-326181	1
Fagron	Tretinoin	16K03-B06	1
Fagron	Tretinoin	170706TTRER-20151004	1
Caelo	Tretinoin	17106101	1
Caelo	Tretinoin	17106102	2
Phönix WE:04.01.18 E.K...	Tretinoin	17273102	1
Caelo	Tretinoin	172773102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	17305701	1
Caelo	Tretinoin	17305702	1
Caelo	Tretinoin	17305707	2
Euro OTC	Tretinoin	1804005-01	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341936	1
Gatt-Koller	Tretinoin	606210909	1
Euro OTC	Tretinoin	10429AX21	1
Caelo	Tretinoin	3041302	1
Caelo	Tretinoin	711212563	1
Euro OTC	Tretinoin	1008021-02	1
Euro OTC	Tretinoin	1109014-02	3
Caelo	Tretinoin	1109014-02	1
Phoenix am 19.06.2012	Tretinoin	11K01-N02	1
FARGON	Tretinoin	11a27-n01	1
Phönix 08.03.13	Tretinoin	11K29-N01	1
Sanacorp	Tretinoin	12/06-N01	1
Fagron	Tretinoin	11K29-N01	1
Caelo	Tretinoin	12023302	12
Noweda	Tretinoin	12023302	2
Caelo	Tretinoin	12023309	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tretinoin	12023302	1
Caelo	Tretinoin	12102902	1
Caelo	Tretinoin	12102903	4
Caelo	Tretinoin	12320205	5
Caelo	Tretinoin	12367101	2
Caelo	Tretinoin	12320207	2
Caelo	Tretinoin	12320303	1
Caelo	Tretinoin	12367103	3
Caelo	Tretinoin	12367104	1
Fagron	Tretinoin	12D05-N08	2
Caelo	Tretinoin	12D05-N08	1
Caelo	Tretinoin	12I06-N01	1
Großhandel	Tretinoin	12I06-N01	1
Fagron	Tretinoin	12I06-N01	3
Euro OTC	Tretinoin	130102802	1
Fagron	Tretinoin	12106-N01	1
Caelo	Tretinoin	1304028-02	3
Euro OTC	Tretinoin	130402802	1
Euro OTC	Tretinoin	13041028-01	1
Caelo	Tretinoin	13195002	16
cealo	Tretinoin	13195002	1
Caelo	Tretinoin	13278101	1
Caelo	Tretinoin	13278104	3
Caelo	Tretinoin	13278105	3
Caelo	Tretinoin	13308003	1
Noweda	Tretinoin	13D30-N14	1
Caelo	Tretinoin	14093504	1
Euro OTC	Tretinoin	14110116-02	1
Fagron	Tretinoin	1410001594	1
Fagron	Tretinoin	1440104	1
Fagron	Tretinoin	20120601	1
Caelo	Tretinoin	20120601	1
Caelo	Tretinoin	412051/4	1
Caelo	Tretinoin	5012I-02563	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04	1
Phönix	Tretinoin	1109014-02	1
Caelo	Tretinoin	11k29-n01	1
Caelo	Tretinoin	11225511	1
Caelo	Tretinoin	12320203	3
Phoenix	Tretinoin	12367103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tretinoin	13D30-N14-3365319091	1
Caelo	Tretinoin	11225506	2
Kehr	Tretinoin	1109014-01	1
Caelo	Tretinoin	13195008	2
Fagron	Tretinoin	14009-804	1
Phoenix	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Euro OTC	Tretinoin	30042014A	1
Caelo	Tretinoin	11225504	1
Caelo	Tretinoin	11284703	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	11225515	1
Caelo	Tretinoin	12023303	1
Caelo	Tretinoin	12102904	2
Caelo	Tretinoin	12320201	2
Caelo	Tretinoin	12320204	1
Caelo	Tretinoin	12320209	6
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	12320211	1
Kehr	Tretinoin	12320301	1
Caelo	Tretinoin	12320301	1
Sanacorp	Tretinoin	12320302	1
Caelo	Tretinoin	131950002	1
Sanacorp	Tretinoin	13195002	1
Caelo	Tretinoin	395002	1

- 81 476 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 684 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tretinoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	73 166
Typ B	0	999	2	168 817
Typ C	0	324	97	81 476

Die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	99,8002 % (> 99,5005 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	76,9596 % (> 76,2470 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21747	21747	0,00	45,12
21757	21757	0,00	47,42
21878	21747	10,70	48,35
21940	21940	0,00	47,07
22574	22574	0,00	47,49
22936	21940	2,37	46,77

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triamcinolon, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20564-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolon, mikronisiert; Triamcinolon; Triamcinolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Triamcinolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolon, mi...	12A03-N09	20730	40	20120117
Fagron	Triamcinolon, mi...	12K07-N13	20936	80	AR-15-FG-003373-01
Caelo	Triamcinolon, mi...	15106905	22273	30	20150527

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolon, mi...	14B13-B30-316101	22840	40	20140311
Fagron	Triamcinolon, mi...	17G03-B04-343670	24097	40	1807456
Fagron	Triamcinolon, mi...	17G03-B04-343670	24107	40	20171101
Fagron	Triamcinolon, mi...	18A19-B05-351174	24182	40	1811263
Fagron	Triamcinolon, mi...	18A19-B05-351174	24182SI	32	1811263

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 342 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 244 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 205 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*.
- 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
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	20564	40
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106905	22273 [†]	15
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106905	22605	40
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106911	23508	30
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107SI	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.

- 169613 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 39 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	100/AKD6	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295207	3
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295210	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12D02-N14	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12F01-N19	4
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12K07-N13	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13C26-N04	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13D30-N15	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	13J07-N08	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14A14-B01-319470	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30	1
Noweda 24.08.2015	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-316102	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106902	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106960	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	15B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	16A13-B06	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	AKD15	1
Phönix	Triamcinolon, mikronisiert	NS0608M	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11D28-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11G26-N04	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12146612	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12Do2-N14	1

- 81 858 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 810 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolon, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	342	0	73 244
Typ B	0	166	39	169 613
Typ C	0	35	4	81 858

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,2456 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	80,9756 % (> 79,5122 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	89,7436 % (> 82,0513 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20730	20936	19,56	45,30
20936	20936	0,00	51,04
22273	20936	3,35	50,74
22840	20936	11,23	46,63
24097	24097	0,00	21,13
24107	24097	2,60	20,95
24182	24182	0,00	17,39

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triamcinolonacetonid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20765-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolonacetonid; Triamcinoloni acetonidum; Triamcinolonum acetonatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Triamcinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolonacet...	12E15-N03	20765	40	1412051
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1303001-02	20910	40	20130815
Caelo	Triamcinolonacet...	13256607	21061	80	AR-15-FG-003755-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1211013-02	21072	30	20130417
Caelo	Triamcinolonacet...	13379921	21587	40	1503634
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1508008	21883	40	20150902*
Fagron	Triamcinolonacet...	15C19-B06-308572	21962	40	20150402
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1601021	22313	30	20160119*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1605010	22572	40	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1608005	22752	40	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1605010	22572SI	25	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1608005	22752SI	22	20160906*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 467 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetoneid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 73 119 Spektren aus insgesamt 1597 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 891 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetoneid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetoneid	80890079	20007	20
Fagron	Triamcinolonacetoneid	12E15-N03	20765 [†]	10

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	20769	50
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	21043	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	21587 [†]	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	21883 [†]	20
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	21962 [†]	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021	22313 [†]	15
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473	60
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393	38
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	21883SI	30
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	21962SI	19
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473SI	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978SI	29
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191SI	20

- 168927 Spektren aus insgesamt 3646 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1689 Spektren von 388 *Apo-Ident*-Kunden aus 390 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 377 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124805	10

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3022015A	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3051402	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	100/AKD4	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	100/AKD2	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	7041501	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	6051401	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	4111408	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1008005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	102/AKD11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	102/AKD12	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/-N09	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12031601	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-01	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	1
Fargon/Anzag	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	1326-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-01	16
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-02	13
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1307043-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124801	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124804	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124807	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124808	15
Gepepharm/Noweda	Triamcinolonacetonid	13124808	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124809	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124810	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124811	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	13126-N11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256603	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256604	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256606	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256608	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379901	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1326N11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379902	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13379902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379903	2
VDL	Triamcinolonacetonid	13379903	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379904	6
Martinus-Apotheke	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379905	17
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caesar & Loretz GmbH Hi. . .	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379906	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379911	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379912	10
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13379912	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379913	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379914	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379919	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379922	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1355101	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13c13-n20	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	17
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	53
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15N03	3
Phönix	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	17
Caelo	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N26	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-b04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289032	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	8
Bombastus	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289025	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289029	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	4
Apomix/Phönix	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289029	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289030	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289030	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289031	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-02	1
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-01	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Newchem/ Noweda	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-02	14
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho/Phoenix	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-01	9
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Newchem/Kehr	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	140704401	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-02	17
Newchem/AHD	Triamcinolonacetonid	1407044-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14120130	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-01	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201301	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1412013-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-02	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201302	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141213-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188301	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188302	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188303	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188304	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14188304	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14233904	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14255104	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355101	16
Berkel AHK	Triamcinolonacetonid	14355101	3
AHD 06.03.15 9,47	Triamcinolonacetonid	14355102	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355102	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355103	10
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355104	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355104	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355702	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355703	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355704	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355708	9
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355711	10
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355711	1
AHD	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355712	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30B01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01-296287	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B021-296287	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23B072976618	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297618	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297620	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	14k14-B05-302887	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	2
WE: 08.12.2015	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	1
NEWCHEM / Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15040007-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-01	12
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150400701	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-02	14
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15041007-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15042014A	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-01	12
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-02	15
Gehe	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1508008-02	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150800802	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sittig	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1514Q2516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233901	16
Farmabios S.p.A./Caesar...	Triamcinolonacetonid	15233901	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233902	25
AHD/Hedinger	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15233902	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233903	16
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233903	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233904	17
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233904	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233905	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233906	14
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233906	2
phönix	Triamcinolonacetonid	15233906	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233908	3
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	15240T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15404007-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430101	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430102	3
Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430103	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430105	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430106	4
phönix	Triamcinolonacetonid	15430107	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430107	8
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15430108	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430108	6
Newchem S.p.A./Caesar &...	Triamcinolonacetonid	1543015	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	3
Fargon/Alliance HC	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	5
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-309194	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31B07	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313596	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	15g31-b07-314046	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314046	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314047	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Triamcinolonacetonid	1601021-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021-01	26
Caelo	Triamcinolonacetonid	160102101	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	160501001	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010-01	23
Caelo	Triamcinolonacetonid	160501001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	2
phönix	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Newchem/Fiebig	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Allianz Healthcare	Triamcinolonacetonid	16080005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005-01	23
Caelo	Triamcinolonacetonid	1608005-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16092504	11
Calo/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	16092504	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094501	10
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	16094501	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	16094501	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	16094501	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094504	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094505	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094506	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094507	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094511	13
Newchem S.p.A./Caesar &...	Triamcinolonacetonid	16094512	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094512	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094514	4
Noweda	Triamcinolonacetonid	16094514	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161006T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-01	32
Phoenix WE 16.03.17 EK...	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Dr. Wolff	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro/Noweda	Triamcinolonacetonid	161201401	1
EuRho / Phoenix	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	3
Ebert/Euo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro / Noweda	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid		3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318664	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318957	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-319471	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D04-B11-325479	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-321318	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322135	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	4
AHD 22.12.16 EK 29,74	Triamcinolonacetonid	16D14B11322136	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322158	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	3
Gehe/Fragon	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14B11325479	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325480	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325481	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325482	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16F07-B06	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329445	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332101	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329446	2
Newchem Spa (site)	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037-01	6
GEHE	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332103	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170303701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170324T1612014-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170547902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057901	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057902	7
Newchem S.p.A./Caesar &...	Triamcinolonacetonid	17057902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057903	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057905	4
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057905	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057906	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057906	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057907	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057907	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057908	5
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057908	1
Finteler Apotheke	Triamcinolonacetonid	17057910	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
GEHE	Triamcinolonacetonid	1706013-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013-01	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17061406	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-01	5
GEHE	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Phönix W.E: 16.04.2018 ...	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120603	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120604	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120605	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120606	5
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120606	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120607	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120608	2
Newchem S. p. A. / Noweda	Triamcinolonacetonid	17120608	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120610	4
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120611	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120611	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120618	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120619	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120620	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171212T/1703037-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358305	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334196	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334197	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-337464	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340173	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	26081405	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29011503	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29081501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	289027	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	31101414	1
euro/ Anzag	Triamcinolonacetonid	3315I02516	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	700124-0004	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	5430105	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
AUDOER/ Alliance Health...	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/315240T	2
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/31524T	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Oberlinden Apotheke	Triamcinolonacetonid	B0544/114010	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT077oM	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1094M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1430M	3
AHD 03.03.2015	Triamcinolonacetonid	NT1430M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NU0930M	1
NEWCHEM S.P.A.	Triamcinolonacetonid	NV0994M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NV0262M	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	Nw0635M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX1540M	1
Oberlinden-Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/1	1
Eigen/Defektur	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	U0544/315240T	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1811211	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3041206	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061205	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061303	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5121302	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	7H30-N03	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	80616-5	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	9041305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9081305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364429	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1013I-02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220311	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220332	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220340	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220341	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220342	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1107212516	1
Anzag, 24.10.2012	Triamcinolonacetonid	1110004-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110004-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110005-01	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	1110005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	111005-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11101208	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-01	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-02	10
Noweda	Triamcinolonacetonid	1112023-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267704	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267707	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267710	2
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	11267711	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267711	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267714	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
anzag am 29.06.2012	Triamcinolonacetonid	11267720	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267720	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267721	4
Gehe	Triamcinolonacetonid	11267721	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11B22-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11E24-N04	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	5
Gehe	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	1201506	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1206008-01	5
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	120600801	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-01	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	1209040-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-02	4
Gehe/Phönix	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	120904002	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1210-n09	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1211013-01	3
Gehe	Triamcinolonacetonid	1211013-01	2
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
Noweda/ NEWCHEM	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
A.H. 07.05.13 ek: 7,25EUR	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
euro	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	121113-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1217307	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173701	8
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173704	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173705	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	12173705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173707	6
Phönix 28.03.2013	Triamcinolonacetonid	12173707	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173710	5
Gehe	Triamcinolonacetonid	122301508	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301501	4
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301501	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301504	3
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301507	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12301507	1
Phoenix 11.03.2013	Triamcinolonacetonid	12301508	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301508	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301509	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301510	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301515	16
Otto Fischar	Triamcinolonacetonid	12301517	2
Ph.Eur.7,0	Triamcinolonacetonid	12301518	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301518	4
Noveda	Triamcinolonacetonid	12301518	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kehr	Triamcinolonacetonid	1267708	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08-N01	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15/N03	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	27
Großhandel	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12G6008-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	6
Hirsch	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13021408	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	1303001-02	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Euro	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Newchem	Triamcinolonacetonid	1303001-02	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13121201	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1312407	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124803	4
Gehe	Triamcinolonacetonid	13124803	1
phönix	Triamcinolonacetonid	13124803	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	13124805	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124806	3
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13124807	2
Caesar & Loretz GmbH Hi. ...	Triamcinolonacetonid	13124807	1
noweda	Triamcinolonacetonid	13256604	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-20	1
fargon	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Alliance Healthcare	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Apotheke Mildenau	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13e15-n03	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	2
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-No3	1
Großhandel	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	14355703	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K24N-N01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	150800-08-02	1
apoident	Triamcinolonacetonid	1508008-01	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1601021-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16011407	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1601312516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1802212516	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20031302	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20130912-5	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2513M02516	1
Fagron	Triamcinolonacetonid		1
Fagron	Triamcinolonacetonid	3212U-02516(NP)	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	411082-1-P	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	4613E2516	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	700124-0007	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	93/AD1	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	95/AKD34	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APB0544/11101	2
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APB0544/111010T	3
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	B0544/111040	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	B0544/111404	1
Caelo	Triamcinolonacetonid		1
Fagron	Triamcinolonacetonid	C22H25CIN209	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	Ch-B11267704	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	NS0571M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0996M	2
Klenk	Triamcinolonacetonid	NS1680M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS2571M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV0635M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV2998M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	PT49	1
Oberlinden- Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364422	1
Herbasinica	Triamcinolonacetonid	1110005-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11N11-N10	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1210-N09	1
A.H.D.	Triamcinolonacetonid	12301508	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	130704301	1

- 80 208 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 447 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolonacetonid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	467	0	73 119
Typ B	0	891	0	168 927
Typ C	0	1657	32	80 208

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,7152 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 99,3266 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,1054 % (> 97,9278 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20765	20765	0,00	8,87
20910	21061	4,20	6,84
21061	21061	0,00	7,95
21072	21061	1,71	10,14
21587	21587	0,00	6,01
21883	21883	0,00	7,00
21962	21587	4,19	7,39
22313	22313	0,00	7,93
22572	22572	0,00	18,23
22752	22752	0,00	6,26

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triclosan**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20005-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triclosan; Triclosanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Triclosan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triclosan	13391808	21509	40	20131211
Caelo	Triclosan	14121209	21591	40	20140718
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	21615	40	20140710

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Triclosan	1507041	21856	40	20150804*
Euro OTC	Triclosan	1510045	22227	40	20150511*
Euro OTC	Triclosan	1602003	22373	30	20160204*
Euro OTC	Triclosan	1701032	22987	40	20170207*
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	23915	40	20180105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 73 276 Spektren aus insgesamt 1599 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 486 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.
- 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
Caelo	Triclosan	83452249	20005	31
Caelo	Triclosan	13391808	21509 [†]	20
Caelo	Triclosan	14121209	21591 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	21615 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1507041	21856 [†]	20
Euro OTC	Triclosan	1510045	22227 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1602003	22373 [†]	15
Caelo	Triclosan	160846	22453	60
Euro OTC	Triclosan	1607002	22674	40
Caelo	Triclosan	162808	22775	40
Caelo	Triclosan	171498	23315	40
Euro OTC	Triclosan	1705011	23425	40
Euro OTC	Triclosan	1708025	23699	40
Euro OTC	Triclosan	1801049	23964	40
Caelo	Triclosan	180814	24048	40

- 169332 Spektren aus insgesamt 3648 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 2141 Spektren von 404 *Apo-Ident*-Kunden aus 400 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 388 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	12L06-N01	39
Fagron	Triclosan	434083	1
Gehe	Triclosan	4394083	1
Fagron	Triclosan	4394083	2
Fargon	Triclosan	4394403	1
BASF	Triclosan	4486611	2
Anzag/	Triclosan	5846205	1
Fagron	Triclosan	5846205	2
BASF Chem trade GmbH/Ph...	Triclosan	5846205	1
BASF Grenzach/Noweda	Triclosan	5900346	1
Fagron	Triclosan	90000383	1
Fagron	Triclosan	9000383	2
Fagron	Triclosan	10006226	3
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	10006226	1
Fagron	Triclosan	10666066	2
Fagron	Triclosan	106666066	1
Fagron	Triclosan	11777748	5
Caelo	Triclosan	11777748	4
Rondell Apotheke	Triclosan	11965460	1
Euro OTC	Triclosan	12276023	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	12276024	1
Euro OTC	Triclosan	1550229	1
Fagron	Triclosan	52/942	1
Caelo	Triclosan	3041408	1
Fagron	Triclosan	6012014E	1
Caelo	Triclosan	8081401	1
Fagron	Triclosan		3
Euro OTC	Triclosan	1006024-01	1
Fagron	Triclosan	10112014C	1
Caelo	Triclosan	10290812	1
Fagron	Triclosan	10J18-N01	2
Gehe	Triclosan	11/19-N11	1
Caelo	Triclosan	11/28-N02	1
EuRho	Triclosan	1107030-01	2
Euro OTC	Triclosan	1107030-01	4
Caelo	Triclosan	11076715	1
Caelo	Triclosan	11076716	1
Caelo	Triclosan	11076717	3
Caelo	Triclosan	11238002	1
Caelo	Triclosan	11238003	2
Fagron	Triclosan	11238004	1
Caelo	Triclosan	11238004	1
Caelo	Triclosan	11238009	2
Caelo	Triclosan	11238011	3
Fagron	Triclosan	11A05-N13	1
Caelo	Triclosan	11238014	1
Caelo	Triclosan	1125204	1
Caelo	Triclosan	11D20-N10	2
Anzag am 24.05.2012	Triclosan	11d20-n10	1
Fagron	Triclosan	11D20-N10	3
Caelo	Triclosan	11d20-n10	1
Fagron	Triclosan	11H09-N02	10
Anzag	Triclosan	11H09-N02	1
Gehe	Triclosan	11J28-N02	1
Noweda	Triclosan	11J28-N02	1
Fagron	Triclosan	11J28-N02	8
Fagron	Triclosan	11L19-N11	6
Noweda	Triclosan	11L19-N11	1
Caelo	Triclosan	12003201	3
DAB 2008	Triclosan	12003201	2
Caelo	Triclosan	12003202	2
PHOENIX am 12.06.2012	Triclosan	12003202	1
Phoenix	Triclosan	12003202	1
Caelo	Triclosan	12003205	13
Caelo	Triclosan	12003210	7
EuRho	Triclosan	1202018-01	1
Phönix	Triclosan	1202018-01	2
Euro OTC	Triclosan	1202018-01	1
Euro OTC	Triclosan	1202018-02	2
Euro OTC	Triclosan	120203-02	1
Gehe	Triclosan	1206034-01	1
Phönix	Triclosan	1206034-01	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-01	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-02	3
Gehe	Triclosan	1206034-02	1
Fagron	Triclosan	1209213402	1
Euro OTC	Triclosan	1211025-01	12
Caelo	Triclosan	1214510	1
Caelo	Triclosan	12145901	6
anzag, 26.11.2012	Triclosan	12145902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	12145902	5
Caelo	Triclosan	12145906	7
Mühlen-Apotheke	Triclosan	12145906	1
Caelo	Triclosan	12145907	12
Caelo	Triclosan	12145908	8
Phönix	Triclosan	12145908	1
Caelo	Triclosan	12145909	13
Caelo	Triclosan	12145910	13
Gehe	Triclosan	12145910	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12145910	1
Caelo	Triclosan	12359104	6
Caelo	Triclosan	12145917	1
Fagron	Triclosan	1214I03402	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12359104	1
Gehe	Triclosan	12359104	1
Caelo	Triclosan	12359105	11
Sanacorp	Triclosan	12359105	2
Gehe	Triclosan	12359105	1
Caelo	Triclosan	12359106	13
Sanacorp	Triclosan	12359106	1
sana corp	Triclosan	12359106	1
Noweda	Triclosan	12359107	1
Caelo	Triclosan	12359107	1
Caelo	Triclosan	12359108	13
Caelo	Triclosan	12359109	6
Phönix	Triclosan	12359109	1
Caelo	Triclosan	12359110	7
Caelo	Triclosan	12359111	11
Bombastus	Triclosan	12359111	1
Phönix, 02.08.2013	Triclosan	12359111	1
Phönix	Triclosan	12359111	1
Caelo	Triclosan	12359112	6
AHD, 02,12,13	Triclosan	12359112	1
Gehe	Triclosan	12359112	1
anzag 20.11.2013	Triclosan	12359114	1
Caelo	Triclosan	12359114	1
Gehe	Triclosan	12359114	1
Caelo	Triclosan	12680801	1
Caelo	Triclosan	12c21-n05	1
Euro OTC	Triclosan	1245	1
Gehe	Triclosan	12C21-N05	3
Fagron	Triclosan	12C21-n05	1
Fagron	Triclosan	12C21-N05	32
Fagron	Triclosan	12c21-n05	5
Fiebig ek: 9,54EUR 31.08.12	Triclosan	12C21-N05	1
FARGON	Triclosan	12c21-n05	1
Noweda	Triclosan	12C21-N05	1
Sino Phyto	Triclosan	12C21-N05	1
Caelo	Triclosan	12C21-N05	1
Fargon	Triclosan	12C21-N05	1
Fagron	Triclosan	12C21-N05	1
Fagron	Triclosan	12d02-n02	1
Fagron	Triclosan	12G09-N09	6
Anzag	Triclosan	12G09-N09	2
Alliance Healthcare	Triclosan	12G09-N09	1
Fagron	Triclosan	12G09-no9	1
Fagron	Triclosan	12G17-N04	33
Fagron	Triclosan	12G17-n04	1
Caelo	Triclosan	12G17-N04	2
Anzag 4.12.12 ek:8,89	Triclosan	12G17-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	12g17-n04	6
Großhandel	Triclosan	12G17-N04	1
Fagron	Triclosan	12G17-N04	1
Euro OTC	Triclosan	12G17-N04	1
fagron	Triclosan	12G17-N04	1
Fagron	Triclosan	12G17N04	2
Kehr	Triclosan	12G17-N04	2
Anzag	Triclosan	12G17-N04	3
Krieger	Triclosan	12g17-N04	1
Noweda	Triclosan	12G17-N04	3
Gehe	Triclosan	12G17-N04	1
Fagron	Triclosan	12G17-No4	1
Fagron	Triclosan	12L06-0003	1
Bombastus	Triclosan	12L06-N01	2
Anzag 18.04.13 ek: 8.89EUR	Triclosan	12L06N01	1
Alliance Healthcare/Now...	Triclosan	12L06-N01	1
Caelo	Triclosan	12L06-N01	9
Gehe	Triclosan	12l06-n01	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12L06-N01	1
Phönix	Triclosan	12L06-N01	2
GEHE	Triclosan	12L06-N01	1
Caelo	Triclosan	12l06-n01	1
Fagron	Triclosan	12l06-n01	1
Fagron	Triclosan	12L06-N01	1
Caelo	Triclosan	12L06-N01/0005900346	1
Fagron	Triclosan	13/10-N02	1
Euro OTC	Triclosan	1303011-01	6
Euro OTC	Triclosan	130301101	1
Euro OTC	Triclosan	1307050-01	5
EuRho/Phönix	Triclosan	1307050-01	2
Fagron	Triclosan	13092012C	1
Caelo	Triclosan	13247805	1
Noweda	Triclosan	13247903	1
Caelo	Triclosan	13247903	1
Gehe	Triclosan	13247903	1
Sanacorp	Triclosan	13247904	2
Caesar/Lorenz	Triclosan	13247904	1
Caelo	Triclosan	13247904	12
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	13247904	2
phönix	Triclosan	13247905	1
Caelo	Triclosan	13247905	10
Caeolo/Noweda	Triclosan	13247905	1
Caelo	Triclosan	13391801	2
Phönix	Triclosan	13247908	1
Caelo	Triclosan	13247908	2
Caelo	Triclosan	13391802	5
Gehe	Triclosan	13391804	2
Caelo	Triclosan	13391804	9
GEHE 22.04.2014	Triclosan	13391804	1
Sanacorp	Triclosan	13391807	2
Caelo	Triclosan	13391807	7
Phönix Gotha	Triclosan	13391807	1
Caelo	Triclosan	13391808	9
Gehe	Triclosan	13391811	1
Fagron	Triclosan	13A11-N03	11
Gehe	Triclosan	13A11-N03	1
Fagron	Triclosan	13a11n03	1
Fagron	Triclosan	13A11N03	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
Caelo	Triclosan	13A11-N03	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-No3	1
Caelo	Triclosan	13D02-N02	7
GEHE	Triclosan	13D02-N02	2
Fagron	Triclosan	13D02-N02	90
Fagron	Triclosan	13A11-N03	1
Gehe	Triclosan	13D02-N02	3
Fargon	Triclosan	13D02-N02	2
Fargon	Triclosan	13D02N02	1
Fischar/Gehe	Triclosan	13D02-N02	2
AHC 02.09.13 EK9,04	Triclosan	13D02-N02	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13D02-N02	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13D02-N02	1
Euro OTC	Triclosan	13D02-N02	1
Fagron	Triclosan	13d02-N02	1
Fagron	Triclosan	13D02-N-02	1
Fragron	Triclosan	13D02-N02	1
Caelo	Triclosan	13D02-No2	1
Sanacorp	Triclosan	13D02-No2	1
Fargon	Triclosan	13D02-N0Z	1
Fargon	Triclosan	13Do2-N02	1
Fargon	Triclosan	13D02-N02	1
Europ Ots Pharma	Triclosan	13D02-N02	1
Fargon	Triclosan	13Do2-No2	2
Fargon	Triclosan	13D02-N02	1
Fargon	Triclosan	13H08-N10	30
Fargon	Triclosan	13H08N10	2
Caelo	Triclosan	13H08-N10	2
Sanacorp	Triclosan	13H08-N10	1
Fagro/Gehe	Triclosan	13H08-N10	1
Fargon	Triclosan	13H08-N-10	1
Euro OTC	Triclosan	13H08-N10	1
Fargon	Triclosan	13H08-N100450/1231	1
Fargon	Triclosan	13H09-N01	80
Caelo	Triclosan	13H09-N01	10
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
Alliance Healthcare/Fis...	Triclosan	13H09-N01	1
Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
Fargon	Triclosan	13H09N01	2
Fargon	Triclosan	13H09-No1	2
Fargon	Triclosan	13H09-N01	1
Fargon	Triclosan	13H09-N011296/2856	1
Fargon	Triclosan	13J10-N02	1
Bombastus	Triclosan	13L18-35-289984	1
Fargon	Triclosan	13L18-35-289995	1
Fargon	Triclosan	13L18-B35	15
Alliance Healthcare	Triclosan	13L-18-835	1
Phonix	Triclosan	13L18-B35	1
Fargon	Triclosan	13L18-B35289995	1
Fargon	Triclosan	13L18-B35-289	1
Fargon	Triclosan	13L18-B35-289983	10
Fargon	Triclosan	13L18-B35-289984	5
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289984	1
Raben-Apotheke Mildenau	Triclosan	13L18-B35-289984	2
Fargon	Triclosan	13L18B35289984	1
Fargon	Triclosan	13L18-B35-289985	14
Fargon	Triclosan	13L-18-B35-289985	1
noweda	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289985	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289986	8
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289986	2
Caelo	Triclosan	13L18B35289986	1
Fagron	Triclosan	13L18B35289987	1
Gehe	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289987	8
sanacorp	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289988	2
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289992	4
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289992	2
AHD 17.01.15	Triclosan	13L18-B35-289992	1
Caelo	Triclosan	13L18B35289993	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289993	4
Fagron	Triclosan	13L18B35-289993	1
Euro OTC	Triclosan	13L18-B35-289993	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289994	7
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289995	11
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289995	2
Alliance Health 26.11.2...	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Sonnenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Anzag	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Phönix	Triclosan	13L8-B35	1
Euro OTC	Triclosan	1401038-01	10
EuRho / 30	Triclosan	1401038-01	1
Euro OTC	Triclosan	140103801	1
EuRho/Phoenix	Triclosan	1401038-01	1
Fagron	Triclosan	14022014C	1
Fagron	Triclosan	1403217068	1
Caelo	Triclosan	14052101	7
Caelo	Triclosan	14052102	12
GEHE 17.06.2014	Triclosan	14052102	1
Caelo	Triclosan	14052103	18
Sanacorp	Triclosan	14052103	1
Caelo	Triclosan	14052105	1
Gehe	Triclosan	14052105	1
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	11
Gehe	Triclosan	1406032-01	1
Apomix/Noweda	Triclosan	1406032-01	2
Euro OTC	Triclosan	140603201	1
Euro OTC	Triclosan	1408024-01	6
EuRho	Triclosan	1408024-01	1
Gehe	Triclosan	1408024-01	1
Phönix Gotha	Triclosan	1408024-01	2
Noweda	Triclosan	1408024-01	1
Caelo	Triclosan	1412109	1
Caelo	Triclosan	14121203	9
Caelo	Triclosan	14121204	9
Euro OTC	Triclosan	14121204	1
Caelo	Triclosan	14121207	13
Phoenix 19.11.14	Triclosan	14121207	1
ebe a	Triclosan	14121207	1
Caelo	Triclosan	14121209	9
Sana 06.11.14 EK 3,38	Triclosan	14121209	1
Caesar & Loretz/AHD	Triclosan	14121209	1
Nowed 18.12.2014	Triclosan	14121210	2
Caelo	Triclosan	14121210	11
Caelo	Triclosan	14121211	9
Sanacorp	Triclosan	14121211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	14121214	10
Caelo	Triclosan	14121215	18
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	14121215	2
Sanacorp	Triclosan	14121215	1
Caelo	Triclosan	14121220	1
Caelo	Triclosan	14205901	6
Caelo	Triclosan	14205902	10
Caelo	Triclosan	14205903	11
Phoenix	Triclosan	14205903	1
Caelo	Triclosan	14205904	6
Caelo	Triclosan	14205905	4
Caelo	Triclosan	14211207	1
Caelo	Triclosan	14211211	1
Caelo	Triclosan	1425903	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02	9
Caelo	Triclosan	14F23-B02	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02295756	1
Caelo	Triclosan	14f23-b02-29385	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-293852	2
Caelo	Triclosan	14F23B02293859	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295756	3
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295757	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02295757	1
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295757	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295758	9
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295758	1
Fagron	Triclosan	14F23B02295758	1
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295759	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295759	10
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295760	10
Allianc.Healthc../Apomix	Triclosan	14F23-B02-295760	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295761	11
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295762	3
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295763	2
Fagron	Triclosan	14F23B02295763	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295764	2
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Noweda	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295765	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295947	7
Cealo/AHD	Triclosan	14F23-B02-295947	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295948	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-2959947	1
Fagron	Triclosan	14F23B02300219	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-300219	9
Gehe-Fragon	Triclosan	14F23B02300219	2
Faron	Triclosan	14F23-B02-300219	2
Phönix	Triclosan	14F23-Bo2-29575	1
Fagron	Triclosan	14F23-Bo2-295947	1
Kremer/Phönix	Triclosan	15/157/T	1
Fagron	Triclosan	14F-B02-293859	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-01	11
Caelo	Triclosan	150103201	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-02	4
Caelo	Triclosan	1501032-02	1
Euro OCT/Noweda	Triclosan	1501032-02	1
Caelo	Triclosan	1505009	1
Euro OTC	Triclosan	1505009-01	10
Sanacorp	Triclosan	1505009-01	1
Euro OTC	Triclosan	150500901	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	1505009-01	1
Euro OTC	Triclosan	1507041-01	6
Caelo	Triclosan	1507041-01	2
Caelo	Triclosan	150704101	1
Euro OTC	Triclosan	1510045-01	12
EuRho	Triclosan	151004501	1
Euro UTC	Triclosan	1510045-01	1
Euro OTC	Triclosan	151004501	1
Sanacorp	Triclosan	151004501	1
Fagron	Triclosan	151010-B06-312984	1
Caelo	Triclosan	15121202	1
Caelo	Triclosan	15203603	14
Noweda	Triclosan	15203603	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	15203603	2
Caelo	Triclosan	15203604	11
Fagron	Triclosan	15203604	1
Noweda	Triclosan	15203604	1
Caelo	Triclosan	15203606	10
Caesar&lorenz,Phönix	Triclosan	15203606	1
Henry Lamotte/ Noweda	Triclosan	15203606	1
Caelo	Triclosan	15203607	12
caesar&lorenz,Phönix	Triclosan	15203607	1
Euro OTC	Triclosan	15203607	3
Caelo	Triclosan	15203608	7
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Triclosan	15203607	1
Caelo	Triclosan	15301501	2
Caelo	Triclosan	1520603	1
Caelo	Triclosan	15301502	9
Caesar und Loretz	Triclosan	15301502	1
Caelo	Triclosan	15301503	7
Caesar u Loretz	Triclosan	15301503	1
Caelo	Triclosan	15301504	10
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Triclosan	15301504	2
Caelo	Triclosan	15301505	10
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Triclosan	15301505	1
Caelo	Triclosan	15301506	10
Caelo	Triclosan	15301510	4
Caelo	Triclosan	15301511	4
Fagron	Triclosan	15301510	1
Caelo	Triclosan	15301512	4
Caelo	Triclosan	15301513	2
Caelo	Triclosan	15301514	3
Fagron	Triclosan	15C10-B06	6
Kumar Organic/Noweda	Triclosan	15C10-B06	1
Phoenix	Triclosan	15C10-B06	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06312980	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310031	4
Fagron	Triclosan	15C10B06310031	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310032	4
triclosan	Triclosan	15C10-B06-310032	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-311161	13
Fagron	Triclosan	15C10B06311161	2
Fagron	Triclosan	15c10-B06-311161	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-311161	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312980	5
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312981	16
Gehe/Fragon	Triclosan	15C10B06312981	2
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312981	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312982	16
Caelo	Triclosan	15C10-B06-312982	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
WE:02.04.2016 Sanacorp ...	Triclosan	15C10-B06-312982	3
Fagron	Triclosan	15C10B06312982	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312983	6
Fagron	Triclosan	15C10B06312983	1
Fagron	Triclosan	15C10-Bo6-311161	1
Fagron	Triclosan	15C-B06-312982	1
Fagron	Triclosan	15G01-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310038	8
Fagron	Triclosan	15G07-B03	3
Caelo	Triclosan	15G07-B03-30039	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310035	6
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310036	3
Gehe-Fagron	Triclosan	15G07B03310036	2
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310037	13
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310037	2
Fagron	Triclosan	15G07B03310037	1
Fagron	Triclosan	15g07-b03-310037	1
Hageda/Fargon	Triclosan	15G07-B03-310038	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310039	2
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310040	6
Fragron	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Fagron	Triclosan	15G07B03310040	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310041	1
Euro OTC	Triclosan	1602003-01	21
Caelo	Triclosan	160084601	1
Sanacorp WE:05.09.16 ...	Triclosan	1602003-01	2
Euro OTC	Triclosan	160200301	1
Caelo	Triclosan	1602003-01	2
EuRhoNoweda	Triclosan	1602003-01	1
Caelo	Triclosan	16021306	1
Euro OTC	Triclosan	160203-01	1
Euro OTC	Triclosan	160531T	1
Euro OTC	Triclosan	1607002-01	26
L30/Alliance	Triclosan	1607002-01	1
Caelo	Triclosan	1607002-01	1
Caelo	Triclosan	16084601	6
Euro OTC	Triclosan	160702-01	1
Caelo	Triclosan	160846018	1
Caelo	Triclosan	16084602	5
Caelo	Triclosan	16084603	6
Caesar & Loretz/AHC	Triclosan	16084603	2
Fagron	Triclosan	16084603	1
Caelo	Triclosan	16084604	1
Caelo	Triclosan	16084606	4
Caelo	Triclosan	16084607	4
Sanacorp	Triclosan	16084607	1
Caelo	Triclosan	16084608	16
Caelo	Triclosan	16084609	2
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16084609	1
Caelo	Triclosan	16084610	6
Caelo	Triclosan	16084611	9
Phoenix	Triclosan	16084614	1
Caelo	Triclosan	16084614	12
Fagron	Triclosan	16084614	1
Euro OTC	Triclosan	16084614	1
Caelo	Triclosan	16084615	1
Caelo	Triclosan	16084618	5
Caesar&Loretz,AHC,12.12...	Triclosan	16084618	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1609005-01	10
Euro OTC	Triclosan	1609005-02	8
Caelo	Triclosan	16280801	15
Gehe	Triclosan	16280801	2
Phönix	Triclosan	16280801	1
Caelo	Triclosan	16280802	9
Caelo	Triclosan	16280803	2
Caelo	Triclosan	16280805	2
Caelo	Triclosan	16280808	8
Caelo	Triclosan	16280809	5
Gehe	Triclosan	16280808	1
Caelo	Triclosan	16280811	10
Caelo	Triclosan	16280810	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	16280811	1
hochhaus-Apotheke	Triclosan	16280811	1
Phönix	Triclosan	16280811	2
Caelo	Triclosan	16280816	9
Caelo	Triclosan	16280817	4
Apotheke an der Bornhei...	Triclosan	16280817	2
Caelo	Triclosan	16280818	3
Noweda	Triclosan	16280818	1
Caelo	Triclosan	16280819	1
Caelo	Triclosan	16280820	2
Caelo	Triclosan	16280821	1
Caelo	Triclosan	1628082	1
Caelo	Triclosan	16280824	1
Euro OTC	Triclosan	169005-02	1
Caelo	Triclosan	1701032-01	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-01	8
Phoenix	Triclosan	1701032-01	1
Euro/Phönix	Triclosan	170103201	1
Gehe	Triclosan	1701032-01	1
GEHE	Triclosan	1701032-01	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-02	1
Phoenix	Triclosan	1701032-02	1
GEHE	Triclosan	1701032-02	1
Euro OTC	Triclosan	170113T1609005-01	1
Euro OTC	Triclosan	1705011-01	9
Caelo	Triclosan	170501101	1
Gehe	Triclosan	1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	170501101	1
EuRho	Triclosan	1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	170526T/1701032-02	1
Caelo	Triclosan	170802-01	1
Fagron	Triclosan	1708025-01	1
Euro OTC	Triclosan	1708025-01	2
Sanacorp WE: 30.04.18 E...	Triclosan	1708025-01	1
Caelo	Triclosan	17081703	2
Noweda	Triclosan	17081703	1
Caelo	Triclosan	17081704	1
Caelo	Triclosan	17081705	4
Caelo	Triclosan	17081706	1
Caelo	Triclosan	17081707	13
phoenix	Triclosan	17081707	2
Caelo	Triclosan	17081709	4
Caelo	Triclosan	17081710	3
GEHE	Triclosan	17081710	1
Caelo	Triclosan	17081711	4
Caleo/Phönix	Triclosan	17081711	1
Caelo	Triclosan	17081712	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Triclosan	17081712	1
Caelo	Triclosan	17081713	5
Caelo	Triclosan	17081716	4
Caelo	Triclosan	17081720	2
Caelo	Triclosan	17081721	1
Caelo	Triclosan	17081722	8
Caelo	Triclosan	17081724	5
Caelo	Triclosan	17081725	7
Phönix	Triclosan	17081725	1
Euro OTC	Triclosan	171121T/1705011-01	1
Noweda	Triclosan	17149801	1
Caelo	Triclosan	17149805	3
Euro OTC	Triclosan	17149806	1
Caelo	Triclosan	17149807	1
Caelo	Triclosan	17149808	5
Caesar & Loretz/ Noweda	Triclosan	17149812	1
Caelo	Triclosan	17149812	1
Caelo	Triclosan	17149813	1
Caelo	Triclosan	17149817	1
Caelo	Triclosan	17149819	3
Caelo	Triclosan	17149820	3
Caelo	Triclosan	17149825	1
Caelo	Triclosan	17149827	1
Fagron	Triclosan	17G07-B03-310038	1
Euro OTC	Triclosan	1801049-01	2
Fagron	Triclosan	17K02-B06	1
Fagron	Triclosan	18082014B	1
Fagron	Triclosan	190615A	1
Caelo	Triclosan	20021304	1
Fagron	Triclosan	200315B	1
Caelo	Triclosan	2213M-03402	1
Caelo	Triclosan	23121409	1
Fagron	Triclosan	2513Q-03402	1
Sanacorp	Triclosan	26/AKD1	1
Caelo	Triclosan	2613Q-03402	1
Sanacorp	Triclosan	28/AKD4	1
Fagron	Triclosan	2901313402	1
Fagron	Triclosan	2914E-03402	1
Caelo	Triclosan	31/AKD7	1
Caelo	Triclosan	32/AKD11	1
Caelo	Triclosan	32/AKD13	1
Caelo	Triclosan	33/AKD1	1
Fagron	Triclosan	3954/V04/17	1
Caelo	Triclosan	5012E-03402	1
Caelo	Triclosan	4212E-03402	1
Euro OTC	Triclosan	700228	1
Caelo	Triclosan	5203607	1
Fagron	Triclosan	700228-0005	1
Caelo	Triclosan	AKD12	1
Caelo	Triclosan	71215/1Gie	1
Fagron	Triclosan	B03-310037	1
Fagron	Triclosan	C12H7C1302	1
Caelo	Triclosan		4
Sanacorp	Triclosan		2
Phoenix	Triclosan		1
Euro OTC	Triclosan	CHB1303011-01	1
Fagron	Triclosan	TCS0214037	1
Fagro/Sanacorp	Triclosan	TCS0214037	1
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13H09-N01	2
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Beiersdorf	Triclosan	14F23-B02-295764	1
Fargon	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Caeo/Noweda	Triclosan	15301505	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-3161	1
Caelo	Triclosan	P144/14	1
Anzag	Triclosan	5846205	1
Gehe	Triclosan	11/28-N02	1
Herbasinica	Triclosan	11d20-n10	1
Gehe	Triclosan	11D20-N10	1
Gehe	Triclosan	11H09-N02	1
Fagron	Triclosan	12G09N09	1
A.H.D.	Triclosan	12L06-N01	1
agron/ Noweda	Triclosan	13A11-N03	1
Eigenproduktion	Triclosan	13A11-N03	1
Sanacorp	Triclosan	13D02-N02	1
Fagron	Triclosan	13h08-n10	1
Caelo	Triclosan	13H09-No1	1

- 79 756 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 438 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triclosan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	73 276
Typ B	0	486	0	169 332
Typ C	0	2099	42	79 756

Die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,7654 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,0383 % (> 97,8982 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21509	22373	2,61	61,17
21591	22373	3,57	61,28
21615	22373	2,43	62,08
21856	21856	0,00	60,61
22227	22227	0,00	59,55
22373	22373	0,00	60,87
22987	22987	0,00	59,28
23915	22987	6,34	61,69

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Trometamol**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20004-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Trometamol	13E22-N05	20856	40	AR-17-FG-016395-01
Caelo	Trometamol	14050002	21358	40	20140220
Caelo	Trometamol	161688	22629	40	20160615*
Caelo	Trometamol	16168810	23498	40	20160615

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.
- 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	Trometamol	83303189	20004	30
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23516	40
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23517	40
Caelo	Trometamol	173208	23787	40
Euro OTC	Trometamol	1803016	24063	40

- 169 628 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

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.

- 452 Spektren von 229 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 110 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	213E-02519	1
Caelo	Trometamol	215I-02519	1
Caelo	Trometamol	314Q2519	1
Caelo	Trometamol	313I-02519	1
Fagron	Trometamol	610I-02519	1
Caelo	Trometamol	8031301	1
Caelo	Trometamol		7
Caelo	Trometamol	914I-02519	1
Caelo	Trometamol	1001312519	1
Gehe	Trometamol	11025103	1
Caelo	Trometamol	11160706	1
Caelo	Trometamol	11160707	2
Caesar & Loretz	Trometamol	11160707	1
Caelo	Trometamol	11160714	4
Caelo	Trometamol	11160711	1
Gehe	Trometamol	11160708	1
Caelo	Trometamol	11376005	6
GEHE	Trometamol	11376005	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. ...	Trometamol	11160714	1
Noweda	Trometamol	11376005	1
Caelo	Trometamol	11376006	10
Fagron	Trometamol	11H08-N05	1
Apotheke in Steinkuhl	Trometamol	120104/11	1
Euro OTC	Trometamol	1203005-02	2
Noweda	Trometamol	12113502	1
Caelo	Trometamol	12113502	5
Caelo	Trometamol	12113505	1
Großhandel	Trometamol	12113506	1
Sanacorp	Trometamol	12113506	1
Caelo	Trometamol	12113506	10
Caelo	Trometamol	12113508	1
Caelo	Trometamol	12113510	1
Caelo	Trometamol	12113511	1
Anzag	Trometamol	12113512	1
Caelo	Trometamol	12113512	11
ANZAG	Trometamol	12113512	1
Phönix	Trometamol	12113512	1
Caelo	Trometamol	12113515	5
Fagron	Trometamol	12E25-B40	1
Fagron	Trometamol	12I27-N03	2
Fagron	Trometamol	12I27-No3	2
Fagron	Trometamol	12I27-N03	1
Fagron	Trometamol	12k14n05	1
Fagron	Trometamol	12K14-N05	2
Caelo	Trometamol	12K14-N05	1
Fagron	Trometamol	12k14no5	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Trometamol	13/19-B02-286158	3
Phönix Gotha	Trometamol	13/19-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02-293595	2
Caelo	Trometamol	13051401	1
Caelo	Trometamol	13095901	10
Gehe	Trometamol	13095901	1
Phönix 1. 07. 2013	Trometamol	13095901	1
Caelo	Trometamol	13095902	13
Phönix, 02.08.2013	Trometamol	13095902	1
Klenk	Trometamol	13095902	3
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Trometamol	13095902	1
Caelo	Trometamol	13095910	5
Caelo	Trometamol	13095905	1
Caelo	Trometamol	13095911	16
Anzag	Trometamol	13095911	1
Caelo	Trometamol	13095912	18
Phönix	Trometamol	13095912	2
Sanacorp	Trometamol	13095912	1
Caelo	Trometamol	13095913	3
Caelo	Trometamol	13095915	3
Fagron	Trometamol	13119-B02	1
Caelo	Trometamol	13339103	8
Phönix Gotha	Trometamol	1319-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	13339103	1
Caelo	Trometamol	13339105	1
Caelo	Trometamol	13339107	8
Caelo	Trometamol	13339108	13
Caelo	Trometamol	1339103	1
Fagron	Trometamol	13C08-N07	3
Caelo	Trometamol	13C-08-N07	1
Fagron	Trometamol	13E22-N05	6
Caelo	Trometamol	13E22-N05	1
Gehe	Trometamol	13E22-N05	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	13119-B02-286158	1
Caelo	Trometamol	14050002	8
Caelo	Trometamol	14050003	3
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	14050003	1
Caelo	Trometamol	14050004	4
Caelo	Trometamol	14050006	1
Caelo	Trometamol	14332402	19
Phönix	Trometamol	14332402	1
Caelo	Trometamol	14332404	1
Caelo	Trometamol	14332403	1
Caelo	Trometamol	14332409	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03-304293	3
Caelo	Trometamol	15070304	13
Caelo	Trometamol	15070307	6
Caelo	Trometamol	15070308	19
sanacoro	Trometamol	15070308	1
Caelo	Trometamol	15070309	1
Caelo	Trometamol	15070311	16
Sanocorp WE:21.05.16 EK...	Trometamol	15070311	2
Caelo	Trometamol	15094401	17
Caelo	Trometamol	15094404	1
Caelo	Trometamol	15277602	1
Caelo	Trometamol	15377602	14
Sanacorp	Trometamol	15377602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	15377604	1
Caelo	Trometamol	15377605	1
Caelo	Trometamol	15377607	9
Caelo	Trometamol	15377611	12
Gehe	Trometamol	15377611	1
Caelo	Trometamol	16168801	1
Caelo	Trometamol	161013T/15377607	1
Caelo	Trometamol	16168807	1
Caelo	Trometamol	16168810	12
GEHE	Trometamol	16168810	1
Caelo	Trometamol	16168816	2
Caelo	Trometamol	16168812	1
Caelo	Trometamol	16168819	3
Caelo	Trometamol	16168820	4
Caelo	Trometamol	17020304	1
Caelo	Trometamol	171978	1
Caelo	Trometamol	17197804	1
Caelo	Trometamol	17197809	1
Caelo	Trometamol	17320801	2
Fagron	Trometamol	17A16-B04	1
Caelo	Trometamol	23062015B	1
Fargon/Kehr	Trometamol	17A16-B04-337589	1
Caelo	Trometamol	18081503	1
Caelo	Trometamol	21082013A	1
Caelo	Trometamol	26111201	1
Caelo	Trometamol	27111304	1
Fagron	Trometamol	286158	1
Fagron	Trometamol	294101	1
Sanacorp	Trometamol	3686G018	1
Caelo	Trometamol	3713E-02519	1
Caelo	Trometamol	5012M-02519	1
Caelo	Trometamol	5315I-02519	1
Fagron	Trometamol	8386E050	1
Merck	Trometamol	8386F017	1
Sanacorp	Trometamol	8386F030	1
Fagron	Trometamol	C4H11N03	1
Sanacorp	Trometamol		1
Caelo	Trometamol	12113507	3
AHD	Trometamol	13095910	1

- 81 445 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 717 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Trometamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	190	0	169 628
Typ C	0	448	4	81 445

Die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	99,1150 % (> 98,4513 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20856	20856	0,00	31,69
21358	22629	5,65	28,66
22629	22629	0,00	29,30
23498	22629	5,53	29,75

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tropicamid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20598-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tropicamid; Tropicamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tropicamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	21685	40	AR-15-FG-001641-01
Fagron	Tropicamid	16G19-B05-324829	22885	40	20160905
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-341322	23982	40	1807428

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Tropicamid*.
- 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
zu erfassen	Tropicamid	zu erfassen	20514	40
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	20598	40
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	20626	40
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	21685 [†]	20
Fagron	Tropicamid	17D25-B07-336833	23506	40
Audor Pharma	Tropicamid	APFP/TD003/09/17/TR	23983	40

- 169 598 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 23 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tropicamid	12B01-N02	1
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	1
Fagron	Tropicamid	12F18-N06	4
Fagron	Tropicamid	12I04-n03	1
Fagron	Tropicamid	13A30-N06	1
Fagron	Tropicamid	13L31-B08-289830	1
Fagron	Tropicamid	13L-31-B08-292075	1
Fagron	Tropicamid	14D23-B04	1
Fagron	Tropicamid	14D23B04293294	1
Phoenix	Tropicamid	14L04-B02	2
Fagron	Tropicamid	14I04-b02-315694	1
Gehe	Tropicamid	15F-18B-04	1
Gehe	Tropicamid	15F18-B04	1
Fagron	Tropicamid	15F18-B04-308977	1
Fagron	Tropicamid	20021302	1
Fagron	Tropicamid	23071508	1
Fagron	Tropicamid	Ch12L04-N03	2
Fagron	Tropicamid	Ch13L31-B08-289830	1

- 81 874 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 815 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tropicamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tropicamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	220	0	169 598
Typ C	0	23	0	81 874

Die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21685	21685	0,00	42,58
22885	23982	6,67	40,96
23982	23982	0,00	41,95

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrosin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **21574-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tyrosin; L-Tyrosin; Tyrosinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	21574	40	1411030
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	21586	40	20140217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 506 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Tyrosin*.
- 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
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	21574 [†]	20
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	21586 [†]	20
Fagron	Tyrosin	16B26-B01-322911	23533	40
Fagron	Tyrosin	17B06-B03-338139	24008	40

- 169 698 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrosin	12H09-N09	1
Euro OTC	Tyrosin	L1506022-02	1
Euro OTC	Tyrosin	L1210050-01	1
Euro OTC	Tyrosin	L1401037	1
Dr. Behr	Tyrosin	WE14080018	1

- 81 892 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 828 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrosin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	73 506
Typ B	0	120	0	169 698
Typ C	0	5	0	81 892

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21574	21574	0,00	88,78
21586	21574	10,71	85,28

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrothricin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20732-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tyrothricin; Tyrothricinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Tyrothricin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	20732	40	1509178
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683	40	AR-15-FG-001172-01
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876	40	AR-15-FG-015005-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 186 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.
- 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
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683 [†]	20
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876 [†]	20
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-341231	23742	40
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683SI	60
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876SI	46

- 169 632 Spektren aus insgesamt 3660 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-3005	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-303893	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-323005	3
Fagron	Tyrothricin	13A14-N04	1

- 81 891 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 829 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrothricin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	168	18	169 632
Typ C	0	6	0	81 891

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	90,3226 % (> 88,7097 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20732	20732	0,00	37,49
21683	21683	0,00	37,88
21876	21876	0,00	39,39

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ubidecarenon**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20392-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ubidecarenon; Coenzym Q10; Ubidecarenonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Ubidecarenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	21247	40	20121009
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388	40	AR-15-FG-009220-01
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030	22696	40	20160623*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ubidecarenon	1703026	23127	40	20170406*
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23581	40	20170823
Euro OTC	Ubidecarenon	1801019	23881	40	20180126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- 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
Fagron	Ubidecarenon	10H19-N10	20360	40
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE-11100005	20392	40
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388 [†]	20
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-331742	23161	40
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23580	40
Caelo	Ubidecarenon	172094	23647	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025	24074	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1804020	24116	40
Caelo	Ubidecarenon	182298	24281	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.

- 169478 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 17 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ubidecarenon	14H26-B04-298244	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1515M-07029	1
Fagron	Ubidecarenon	16B10-B05	1
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01	1
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSCFQ150614C	1
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSZFQ150614C	1
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE18020018	1
Fagron	Ubidecarenon	10H19-N-10	1
Cfm Oskar Tropitzsch	Ubidecarenon	5300001	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1014E-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1403020-02	1
Fagron	Ubidecarenon	14E12-B06-293861	1
Euro OTC	Ubidecarenon	L1403020-01	1
Caelo	Ubidecarenon	18048401	1
Euro OTC	Ubidecarenon	L1412004-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1104003-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	1

- 81 880 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 816 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

[†]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 alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ubidecarenon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	332	8	169 478
Typ C	0	14	3	81 880

Die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	97,6471 % (> 96,7647 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21247	23881	5,22	55,45
21388	21388	0,00	54,17
22696	22696	0,00	54,17
23127	23127	0,00	54,96
23581	23127	2,40	53,33
23881	23881	0,00	55,88

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Uridin**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20744-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Uridin; Uridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Uridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744	55	1402481
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	21895	40	20131129
Audor	Uridin	APIB160018211AU	23529	40	20161118

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 135 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 451 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 145 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.
- 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
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744 [†]	5
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	21895 [†]	20
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507	40
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507SI	40
Audor Pharma	Uridin	APIB160018211AU	23529SI	40

- 169 673 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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.

- 50 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Uridin	9129-N24	1
Fagron	Uridin	11G07-N04	1
Fagron	Uridin	13D29-N06	4
Fagron	Uridin	12091402	1
Fagron	Uridin	13D08-N26	1
Fagron	Uridin	13D29-N06	1
Fagron	Uridin	13K18-B31	4
Fagron	Uridin	14051405	1
Fagron	Uridin	14F02-B09	1
Fagron	Uridin	14F02-B09-305467	7
Fagron	Uridin	16101301	1
Fagron	Uridin	22041301	1
Fagron	Uridin	721010040	1
Fagron	Uridin	721110090	4
siehe WE-Prüfprotokoll	Uridin	54/11	1
Phönix	Uridin	721010040	1
Audor Pharma	Uridin	AP721060040/5U	2
Sanacorp	Uridin	AP721060040/5U	1
Audor Pharma	Uridin	APIB1400280AU	1
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	4
Audor Pharma	Uridin	APIB1600182AU	3
Audor Pharma	Uridin	AP30514IB1500001AXU	4
Audor Pharma	Uridin	AP30514U	4

- 81 847 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 812 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Uridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	135	0	73 451
Typ B	0	117	28	169 673
Typ C	0	49	1	81 847

Die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,5556 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	80,6897 % (> 78,6207 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	98,0000 % (> 92,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20744	20744	0,00	36,05
21895	20744	3,58	35,71
23529	20744	2,92	36,59

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Valin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20405-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Valin; L-Valin; Valinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Valin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953	40	9198
Euro OTC	Valin	1604055	22571	40	20160601*
Euro OTC	Valin	1701026	23131	40	20170222*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- 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
Euro OTC	Valin	L1006023-01	20405	40
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953 [†]	20
Euro OTC	Valin	1609009	22799	40
Euro OTC	Valin	1705017	23426	40
Euro OTC	Valin	1710003	23770	40
Euro OTC	Valin	1712005	23867	40
Euro OTC	Valin	1803017	24091	40
Euro OTC	Valin	1805014	24119	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.

- 169 518 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 7 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Valin	1710003-01	1
Euro OTC	Valin	L1309029-01	1
Fagron	Valin	121259	1
Euro OTC	Valin	1604055-01	1
Euro OTC	Valin	L1106045-01	1
Euro OTC	Valin	L1309029-02	1
Fagron	Valin	13B13-N05	1

- 81 890 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Valin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Valin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	280	20	169 518
Typ C	0	6	1	81 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Valin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	93,3333 % (> 92,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8847 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21953	21953	0,00	61,46
22571	22571	0,00	65,91
23131	23131	0,00	60,70

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vancomycinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	21748-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vancomycinhydrochlorid; Vancomycini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Vancomycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1407047-01	21748	40	AR-15-FG-008950-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1506029	21826	40	AR-15-FG-009077-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc...	1610038	22878	40	20161208*
Audor	Vancomycinhydroc...	APHAP1609006EV	23532	40	AR-18-FG-000670-01
Fagron	Vancomycinhydroc...	17I18-B08-340944	24010	40	20171109

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	21748 [†]	20
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	21826 [†]	20
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1604037	22891	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	21748SI	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	21826SI	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1610038	22878SI	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1604037	22891SI	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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 *Vancomycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 81 897 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 833 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vancomycinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	173	107	169 538
Typ C	0	0	0	81 897

Die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	61,7857 % (> 60,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21748	21748	0,00	27,33
21826	21826	0,00	33,97
22878	22878	0,00	30,55
23532	23532	0,00	29,21
24010	23532	12,68	27,98

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vanillin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20204-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vanillin; Vanillinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Vanillin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Vanillin	14044413	21737	40	20140227
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738	40	20130926
Caelo	Vanillin	15135302	21924	40	AR-17-FG-022168-03
Caelo	Vanillin	160895	22484	40	20160421*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.
- 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
Fagron	Vanillin	10L22-N17	20204	40
Fagron	Vanillin	07F29-N07	20217	40
Caelo	Vanillin	14044413	21737 [†]	20
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738 [†]	20
Caelo	Vanillin	15135302	21924 [†]	20
Caelo	Vanillin	160895	22484 [†]	20
Caelo	Vanillin	171172	23308	40
Caelo	Vanillin	17117201	23561	40
Caelo	Vanillin	173088	23805	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 71 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vanillin	314Q2548	1
Dr.Hollborn	Vanillin	6082015	1
Fagron	Vanillin	8L05-N07	1
Caelo	Vanillin	10066811	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Vanillin	10066830	1
Caelo	Vanillin	10066830	2
Caelo	Vanillin	1089501	1
Fagron	Vanillin	10L22-N17	1
Caelo	Vanillin	112901	1
Fagron	Vanillin	11G28-N09	1
Caelo	Vanillin	12071401	1
Caelo	Vanillin	12079410	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079401	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079412	1
Gehe	Vanillin	12079412	1
Caelo	Vanillin	12079412	3
Caelo	Vanillin	12079417	1
Caelo	Vanillin	12079424	2
Rhodia GmbH/Noweda	Vanillin	12D02-N03	1
Caelo	Vanillin	12079428	1
Caelo	Vanillin	12h09-n06	1
Sanacorp	Vanillin	12H09-N06	1
Fagron	Vanillin	12H09-N06	3
Fagron	Vanillin	12Ko7-N19	1
fargron	Vanillin	13/01-N07	1
Fagron	Vanillin	13I01-N07	1
Hedinger/Ebert	Vanillin	13A30-N10	1
Fagron	Vanillin	13J01-N07	6
Caelo	Vanillin	14044419	1
Fagron	Vanillin	14G02-B99-296988	1
Caelo	Vanillin	15135302	2
Caelo	Vanillin	15154006	1
Caelo	Vanillin		1
Gehe/Noweda	Vanillin	15154006	1
Caelo	Vanillin	15154014	3
Caelo	Vanillin	15154020	6
Caelo	Vanillin	16089501	1
Caelo	Vanillin	15227317	1
Caelo	Vanillin	16089506	5
Gehe	Vanillin	16089506	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finteler Apotheke	Vanillin	17117201	1
Caelo	Vanillin	17117201	1
Fagron	Vanillin	232050-0004	1
Caelo	Vanillin	90961269	1
Caelo	Vanillin	12079407	1
Caelo	Vanillin	14044404	1
Fagron	Vanillin	13/01-N07	1
Caelo	Vanillin	15154017	1

- 81 826 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 795 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Vanillin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vanillin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	69	2	81 826

Die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,1831 % (> 92,9577 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21737	21924	3,76	27,80
21738	22484	3,81	27,73
21924	21924	0,00	26,86
22484	22484	0,00	28,30

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wachse / Fette
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20747-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachse / Fette; Adeps solidus; Adeps solidus W35; Bienenwachs, gebleicht; Bienenwachs, gelb; Cacao oleum; Cera alba; Cera flava; Cetyl palmitas 15; Cetylum palminicum 15; Cetyl palmitat 15; Hartfett W35; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Mikrokristallines Paraffin; Natrii laurylsulfuricum; Natriumdodecylsulfat; Natriumlaurylsulfat; Oleum cacao; Paraffin, mikrokristallin; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Paraffinum solidum in rotulis; Pastilliertes Hartfett; Wachs, gebleicht; Wachs, gelb; Witepsol® W25; Witepsol® W35

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *Wachse / Fette* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spinnrad	Wachs, gebleicht	1012402004	20747	40	20121101
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	20865	40	1402429
Caelo	Natriumdodecylsu...	13099011	20986	40	1403108
Caelo	Hartfett, pastil...	12158122	21067	40	20120627
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433	40	20131011
Caelo	Kakaobutter	13292013	21482	40	20130924
Caelo	Wachs, gebleicht	13378619	21483	20	1509364
Caelo	Paraffin, mikrok...	14307104	21682	40	AR-15-FG-005277-01
Caelo	Hartparaffin, Pl...	13390413	21731	40	20131213
Caelo	Paraffin, mikrok...	14307106	21766	40	20141014
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	21875	40	20141219
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880	40	1604639
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984	40	AR-16-FG-007435-01
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244	40	20141125
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245	40	20151007
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325	40	20151013
Caelo	Paraffin, mikrok...	154128	22330	40	20160112*
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338	40	20150115
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348	40	20150122
Caelo	Hartparaffin, Pl...	15232004	22349	40	1702507
Caelo	Natriumdodecylsu...	15344503	22352	40	20151022
Caelo	Hartfett, pastil...	160278	22479	40	20160407*
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486	40	20160323*
Caelo	Wachs, gelb	162750	22767	40	20161007*
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	22956	40	20150827
Caelo	Kakaobutter	163165	23067	40	20161116*
Caelo	Natriumdodecylsu...	16229217	23242	40	20160809
Caelo	Natriumdodecylsu...	170955	23278	40	20170503*
Bombastus	Hartfett, pastil...	306363	23565	34	20161213
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-334910	23601	40	20161229
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707	33	20170310

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1207 Spektren von 31 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 30 verschiedenen Chargen.
- 72 379 Spektren aus insgesamt 1577 Chargen von 362 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

*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.

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.

- 1773 Spektren von 54 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	83038199	20033	30
Caelo	Kakaobutter	81070139	20035	70
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158804	20174	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	10229510	20237	40
Caelo	Wachs, gelb	11285001	20338	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	09318225	20339	40
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	11100708	20400	40
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11166916	20461	40
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	20532	40
Caelo	Wachs, gebleicht	10364838	20610	40
zu erfassen	Kakaobutter	zu erfassen	21014	40
zu erfassen	Kakaobutter	zu erfassen	21015	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21316	20
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433 [†]	20
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	21465	60
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21522	40
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307104	21682 [†]	20
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	21731 [†]	20
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307106	21766 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	21875 [†]	20
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984 [†]	20
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244 [†]	20
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325 [†]	20
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	154128	22330 [†]	20
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338 [†]	20
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348 [†]	20
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	22349 [†]	20
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	22352 [†]	20
Caelo	Hartfett, pastilliert	160278	22479 [†]	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486 [†]	20
Caelo	Wachs, gebleicht	161631	22587	40
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	22806	40
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	23190	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	23243	40
Klenk	Wachs, gelb	0290A170314	23511	40
Caelo	Wachs, gelb	17011602	23512	40
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	23513	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	23560	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	23565 [†]	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	171640	23639	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	172363	23664	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bombastus	Hartfett, pastilliert	308558	23705	40
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707 [†]	7
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	23724	40
Caelo	Kakaobutter	173149	23795	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	173076	23814	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	172715	23817	40
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-343779	24114	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	181499	24221	40
Caelo	Kakaobutter	181351	24226	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	181479	24228	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	181822	24292	40

- 168 045 Spektren aus insgesamt 3613 Chargen von 867 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 1821 Spektren von 303 *Apo-Ident*-Kunden aus 600 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 576 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274201	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126203	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027801	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	P182/14	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345905	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243301	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109616	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158104	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243411	4
Bombastus	Hartfett, pastilliert	277212	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	1909E-02328	1
Caesar & Loretz/Noweda	Wachs, gebleicht	1216402003	1
Caelo	Wachs, gelb	15023006	4
Caelo	Wachs, gebleicht	151210CA	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292004	2
Caelo	Wachs, gelb	15317611	1
Caelo	Wachs, gelb	15317608	7
Caelo	Wachs, gelb	15317613	5

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	Wachs, gelb	16038203	5
Caelo	Wachs, gelb	16038206	7
Caelo	Wachs, gelb	16038207	2
Caelo	Wachs, gelb	16038210	3
Caelo	Wachs, gelb	17011612	3
Caelo	Wachs, gebleicht	16163114	5
Caelo	Wachs, gelb	1701611	1
Caelo	Wachs, gebleicht	17091802	5
Caelo	Kakaobutter	11079612	2
Caelo	Kakaobutter	11117816	3
Caelo	Kakaobutter	12040802	1
Caelo	Kakaobutter	12342003	8
Bombastus	Wachs, gelb	267702	2
Klenk	Wachs, gelb	280A130115	25
Klenk	Wachs, gelb	280A150528	4
Klenk	Wachs, gelb	290A120627	5
Klenk	Wachs, gelb	280A140306	8
Caelo	Wachs, gelb	11017318	3
Caelo	Wachs, gelb	12124810	8
Caelo	Wachs, gelb	1214816	1
Caelo	Wachs, gelb	12257009	9
Caelo	Wachs, gelb	12367901	14
Caelo	Wachs, gelb	12367904	4
Caelo	Wachs, gelb	12367916	6
Caelo	Wachs, gelb	12367916-3429311150	1
Fagron	Wachs, gelb	12D23-N05	2
Caelo	Wachs, gelb	13031206	9
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	13031221	1
Caelo	Wachs, gelb	13335517	5
Caelo	Wachs, gelb	13378602	1
Caelo	Wachs, gelb	14189912	3
Caelo	Wachs, gelb	14336607	9
Caelo	Wachs, gelb	1436607	1
Bombastus	Wachs, gelb	279999	1
Caelo	Wachs, gelb	15292003	3
Bombastus	Wachs, gelb	285109	1
Caelo	Wachs, gelb	P146/14	1
Klenk	Wachs, gebleicht	280A160311	6
Klenk	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	2
Caelo	Wachs, gebleicht	1529003	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292009	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351602	3
Anzag	Cetylpalmitat 15	12018208	1
Gehe	Cetylpalmitat 15	8209646	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131914	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228818	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	15
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131911	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295910	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	11021502	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131906	11
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	13295909	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	13295919	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295921	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14041505	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060705	7
Phoenix	Cetylpalmitat 15	14060705	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060706	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060709	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213705	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213706	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213709	4
Apotärze	Cetylpalmitat 15	1421371	1
Caesar u Loretz	Cetylpalmitat 15	14213710	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213710	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351601	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351607	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351609	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351612	14
Fargon/Alliance HC	Cetylpalmitat 15	14351612	1
coelo/Sana	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351614	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15137202	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301701	5
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	15301701	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301704	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301705	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301709	4
Alliance H.	Cetylpalmitat 15	15301709	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301711	3
Fischer/Phönix	Cetylpalmitat 15	15301711	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15632	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	160419C	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053803	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053804	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053805	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053811	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186805	11
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caesar & Loretz/Noweda	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186806	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186809	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164004	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164005	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271505	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271506	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD13	1
sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD14	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	8/AKD16	1
Caelo	Cetylpalmitat 15		1
Noweda	Cetylpalmitat 15	10068402	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	10068410	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	11042019	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	11216007	1
Gehe	Cetylpalmitat 15	11216007	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204c	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018208	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018215	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12082901	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12124811	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228801/Int212191	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12228801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228808	4
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	12228808	1
Kehr	Cetylpalmitat 15	12228818	1
Phönix Gotha	Cetylpalmitat 15	12331916	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1228808	1
Phönix, 04.09.13	Cetylpalmitat 15	12331916	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331919	2
Fagron	Cetylpalmitat 15	12C27-N07	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	12D19-No2	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1313190	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905	3
Alliance Healthcare	Cetylpalmitat 15	13131905	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	13131906	1
Noweda	Cetylpalmitat 15	13131915	1
gehe	Cetylpalmitat 15	13295919	1
gepepharm/Kehr	Cetylpalmitat 15	13295919	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	26071201	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	30101301	1
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	3012U01241	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD12	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158119	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12G04-N18	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13243301	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243401	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243409	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243403	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243412	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243418	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243419	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243420	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	1412602	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126202	5
Caesar/Noweda	Hartfett, pastilliert	14126203	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126204	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126205	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126209	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126210	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126216	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126217	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126218	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338703	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338704	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338705	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338707	3
sanacorp	Hartfett, pastilliert	14338703	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338706	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338708	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338711	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	14G03-B03-296731	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06-303380	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	15111402	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185002	17
Caedlo	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Rondell Apotheke	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185003	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185005	11
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	15185005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185007	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185009	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	1518505	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	1518509	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06	4
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06-308708	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	16021503	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274203	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274205	1
GEHE	Hartfett, pastilliert	16274203	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17041401	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	170921AS/16274208	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107306	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307601	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307604	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18000346	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	287287	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	287293	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	293848	6
Bombastus	Hartfett, pastilliert	302709	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	4
Bombastus	Hartfett, pastilliert	308559	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	263489	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109623	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11285001	2
sanacorp	Hartfett, pastilliert	267773	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	7101304	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158813	1
Purren Apotheke	Hartfett, pastilliert	10I03-N08	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345904	1
Noweda	Hartfett, pastilliert	11345909	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345909	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345917	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345918	8
phönix, 19.12.2012	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Anzag 17.01.2013	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	1135917	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12111204	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Hartfett, pastilliert	12158104	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158109	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158114	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158115	7
Fagron	Hartfett, pastilliert	12158115	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hartfett, pastilliert	13243403	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	13243403	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13D10-N06	1
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	14126203	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	24011302	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	2511A-02328	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	273759	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	277212	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
China Medica	Hartfett, pastilliert	3244303	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	60084402	1
Fargon	Hartfett, pastilliert	41319264	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	90915429	1
Caelo	Hartfett, pastilliert		1
Fargon	Hartfett W35	15J08-B04	1
Fargon	Hartfett W35	15J08-B04-322726	1
Noweda	Hartfett W35	16027801	1
Phoenix	Hartfett W35	16k08-b10-332763	1
Fargon	Hartfett W35	16K08-B10-332763	2
Bombastus	Hartfett W35	302709	1
Fargon	Hartfett W35	3914E-02328	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194101	2
Unisan	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	123654	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109213	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109214	6
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109218	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	5
Euro OTC	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390403	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390406	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390408	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286504	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286502	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14126202	1
Phoenix goettingen 09.05	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286511	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	4
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	1
Fargon	Hartparaffin, Plätzchen	14L01-B06	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	152320004	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1523002	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232001	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295405	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295406	1
GEHE	Hartparaffin, Plätzchen	15295409	1
Phoenix	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	2
Gehe	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
Cealo/AHD	Hartparaffin, Plätzchen	15295411	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295414	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000903	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000910	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000911	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000912	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000922	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17107304	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245602	1
Bombastus	Hartparaffin, Plätzchen	293848	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194106	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11021202	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	1
Kehr	Hartparaffin, Plätzchen	11166916	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363205	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363220	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252205	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252211	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252221	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109203	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109221	1
Caelo	Kakaobutter	13140404	24
Caelo	Kakaobutter	13140405	4
Caelo	Kakaobutter	13140407	21
sanacorp	Kakaobutter	13140407	1
Euro OTC	Kakaobutter	13140409	1
Caelo	Kakaobutter	13140409	1
Caelo	Kakaobutter	13292001	2
Caelo	Kakaobutter	13292006	4
Caelo	Kakaobutter	13292007	12
Caelo	Kakaobutter	13292011	2
Caelo	Kakaobutter	13292012	3
Caelo	Kakaobutter	13292013	9
Caelo	Kakaobutter	14045104	21
Caelo	Kakaobutter	14123609	1
Caelo	Kakaobutter	14123611	6
Caelo	Kakaobutter	14123617	4
Caelo	Kakaobutter	14123620	5
Caelo	Kakaobutter	14123621	1
Caelo	Kakaobutter	14348906	7
AHD	Kakaobutter	14348906	1
Caelo	Kakaobutter	14348908	2
Caelo	Kakaobutter	14348909	2
Caelo	Kakaobutter	15088904	1
Caelo	Kakaobutter	15088903	1
Caelo	Kakaobutter	15246102	2
Caelo	Kakaobutter	16316501	3
Caelo	Kakaobutter	16316503	5
Caelo	Kakaobutter	16316508	7
Caelo	Kakaobutter	16316509	1
Caelo	Kakaobutter	17055902	1
Caelo	Kakaobutter	17055907	2
Caelo	Kakaobutter	17055905	1
Caelo	Kakaobutter	17055913	1
Caelo	Kakaobutter		1
Sanacorp	Kakaobutter	AKD28	1
ACM	Kakaobutter	KNC1605J15	1
Herbasinica	Kakaobutter		2
Caelo	Kakaobutter	103276705	1
Caelo	Kakaobutter	11034718	1
Caelo	Kakaobutter	11034719	1
Euro OTC	Kakaobutter	11079604	1
Caelo	Kakaobutter	11117806	2
Caelo	Kakaobutter	11117813	1
Noweda	Kakaobutter	11117813	2
Caelo	Kakaobutter	11117820	1
Caelo	Kakaobutter	12040803	3
Caelo	Kakaobutter	12040807	2
Caelo	Kakaobutter	12040810	1
Caelo	Kakaobutter	12270201	2
Caelo	Kakaobutter	12270202	27
Caelo	Kakaobutter	12270203	5
Caelo	Kakaobutter	12270205	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	12270206	11
Caelo	Kakaobutter	12270209	1
Caelo	Kakaobutter	12270210	2
Caelo	Kakaobutter	12270212	10
Anzag	Kakaobutter	12342004	1
Caelo	Kakaobutter	12342004	1
Caelo	Kakaobutter	13027202	5
Caelo	Kakaobutter	13027203	1
Caelo	Kakaobutter	13027204	4
Caelo	Kakaobutter	13027207	5
Sanacorp	Kakaobutter	13027207	1
Caelo	Kakaobutter	13027221	5
gehe 26.08.13	Kakaobutter	13027221	1
Caelo	Kakaobutter	13027224	5
Caelo	Kakaobutter	13027226	4
Caelo	Kakaobutter	13027227	3
Caelo	Kakaobutter	13140401	1
Caelo	Kakaobutter	13140402	1
Caelo	Kakaobutter	13140406	3
Cealo / Noweda	Kakaobutter	13292011	1
Caelo	Kakaobutter	1392013	1
Spinnrad	Kakaobutter	512300202	1
Caelo	Kakaobutter	71326048	2
Sanacorp	Kakaobutter	AKD27	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274303	6
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307106	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	52622395	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153010	3
Gehe	Natriumdodecylsulfat	14127404	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411302	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127411	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411304	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127406	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14224206	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14283904	3
Noweda	Natriumdodecylsulfat	14283904	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15095403	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15095404	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15119907	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344505	2
Ichthyol/Phönix	Natriumdodecylsulfat	15344510	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344510	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344511	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344515	2
Fagron	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
GEHE	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229206	4
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229209	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229213	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229217	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229218	1
Caesar&Loretz/ Noweda	Natriumdodecylsulfat	16229220	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095511	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	26031508	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014604	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014606	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099006	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099008	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229220	1
Intern Drogen	Natriumdodecylsulfat	216991080	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD1	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD6	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	11220208	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153003	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153004	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153019	1
Caelo	Kakaobutter	515A-03176	1
Gutenberg-Apotheke	Kakaobutter	13292007	1
Caelo	Kakaobutter	13292019	1
Caelo	Kakaobutter	13292015	1
Caelo	Kakaobutter	14304703	1
Caelo	Kakaobutter	16049201	1
Caelo	Kakaobutter	11079607	2
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	12270210	2
Caesar & Lorenz	Kakaobutter	13140404	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274308	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307108	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	3042012M1	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111201	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12065104	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12095101	1
Noweda	Paraffin, mikrokristallin	12266304	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12266304	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12355001	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Phönix	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	30101202	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286503	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1136206	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	20071501	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	10356001	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12I04-N11	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243416	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13F26-N02	1
Phytocomm	Hartfett, pastilliert	209314	2
Klenk	Wachs, gelb	280A120627	9
Alliance	Wachs, gelb	280A130115	1
Klenk	Wachs, gelb	280A110110	1
Noweda	Wachs, gelb	280A120627	2
Klenk	Wachs, gelb	280-A120627	1
Alliance Health 14.04.2...	Wachs, gelb	280A130115	1
Klenk	Wachs, gelb	280A13011A	1
Klenk	Wachs, gelb	282A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	282A140306	1
Klenk	Wachs, gelb	290A140903	5
Klenk	Wachs, gelb	290A150716	3
Klenk	Wachs, gelb	290A081210	1
Klenk	Wachs, gelb	290A110803	1
Alliance Healthcare	Wachs, gelb	290A120627	1
Caelo	Wachs, gelb	4031403	1
Caelo	Wachs, gelb	6111407	1
Caelo	Wachs, gelb	10121302	1
Finze	Wachs, gelb	10145002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	10145019	1
Caelo	Wachs, gelb	10364810	1
Caelo	Wachs, gelb	10364814	1
Caelo	Wachs, gelb	10364829	1
Caelo	Wachs, gelb	10364837	1
Kehr	Wachs, gelb	10F03-N09	1
Caelo	Wachs, gelb	110124	1
Caelo	Wachs, gelb	11017314	1
Caelo	Wachs, gelb	11017315	1
Caelo	Wachs, gelb	11101207	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	11285008	1
Caelo	Wachs, gelb	11285008	1
Caelo	Wachs, gelb	11285010	1
Caelo	Wachs, gelb	11285014	2
Caelo	Wachs, gelb	11285015	1
Noweda	Wachs, gelb	11308305	1
Caelo	Wachs, gelb	11308305	1
Caelo	Wachs, gelb	11308311	2
Sanacorp	Wachs, gelb		2
Caelo	Wachs, gelb	12/AKD7	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1201012-01	1
Caelo	Wachs, gelb	12041303	1
Gehe	Wachs, gelb	12079412	1
Caelo	Wachs, gelb	12091404	1
Caelo	Wachs, gelb	12124801	7
Noweda	Wachs, gelb	12124801	1
Caelo	Wachs, gelb	12124802	2
Caelo	Wachs, gelb	121248024-2015	1
Caelo	Wachs, gelb	12124805	6
Großhandel	Wachs, gelb	12124805	2
Caelo	Wachs, gelb	12124806	2
Caelo	Wachs, gelb	12124807	3
Caelo	Wachs, gelb	12124811	1
Caelo	Wachs, gelb	12124812	8
Caelo	Wachs, gelb	12124814	2
Caelo	Wachs, gelb	12124816	1
Caelo	Wachs, gelb	12124817	3
Caelo	Wachs, gelb	1214812	1
Caelo	Wachs, gelb	12257002	3
Caelo	Wachs, gelb	12257004	2
Sanacorp	Wachs, gelb	12257009	1
Caelo	Wachs, gelb	12257012	4
Hirsch	Wachs, gelb	12257012	1
Caelo	Wachs, gelb	12257022	3
Caelo	Wachs, gelb	12330116	1
Caelo	Wachs, gelb	12367020	1
Phönix	Wachs, gelb	12367901	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	12367901	1
Phönix	Wachs, gelb	12367904	1
gehe 16.08.13	Wachs, gelb	12367904	1
Caelo	Wachs, gelb	12367910	10
AHD , 04.09.13	Wachs, gelb	12367910	1
Gehe	Wachs, gelb	12367910	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	12367910	1
Sanacorp	Wachs, gelb	12367910	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	12367910	1
Caelo	Wachs, gelb	12367911	2
Caelo	Wachs, gelb	12367912	5
AHD,18.10.13	Wachs, gelb	12367915	1
Caelo	Wachs, gelb	12367915	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Wachs, gelb	12367915	1
Caelo	Wachs, gelb	12367921	1
Fagron	Wachs, gelb	12K20B05287421	1
Caelo	Wachs, gelb	12K20B05287421	1
PHOENIX 24.07.2014	Wachs, gelb	13001206	1
Caelo	Wachs, gelb	13031201	6
Phönix	Wachs, gelb	13031206	1
Caelo	Wachs, gelb	13031220	3
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	13031220	1
Caelo	Wachs, gelb	13031221	1
Caelo	Wachs, gelb	13031222	4
Caelo	Wachs, gelb	13031231	9
Ichthyol	Wachs, gelb	13031239	1
Caelo	Wachs, gelb	13031239	11
Caelo	Wachs, gelb	13031240	1
Caelo	Wachs, gelb	13051401	1
Caelo	Wachs, gelb	13061503	1
Caelo	Wachs, gelb	13335502	9
Großhandel	Wachs, gelb	13335502	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13335502	1
Cealo/Gehe	Wachs, gelb	13335502	1
GEHE	Wachs, gelb	13335502	1
Caelo	Wachs, gelb	13335503	8
Caelo	Wachs, gelb	13335505	1
Caelo	Wachs, gelb	13335507	4
Caelo	Wachs, gelb	13335508	1
Caelo	Wachs, gelb	13335509	4
Klenk	Wachs, gelb	13335513	1
Caelo	Wachs, gelb	13335513	4
Caelo	Wachs, gelb	13335516	4
Caelo	Wachs, gelb	13335518	2
Caelo	Wachs, gelb	13378603	1
Caelo	Wachs, gelb	13378619	16
Sanacorp	Wachs, gelb	13378619	1
Caelo	Wachs, gelb	1335503	1
Caelo	Wachs, gelb	13378630	2
Caelo	Wachs, gelb	13378634	7
Caelo	Wachs, gelb	13378636	1
Noweda	Wachs, gelb	13378634	1
Caelo	Wachs, gelb	13378639	3
Caelo	Wachs, gelb	13378640	3
Fagron	Wachs, gelb	13804-N04	1
Fagron	Wachs, gelb	13B04-N04	2
Fagron	Wachs, gelb	13102-B01	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-291452	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294113	2
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294114	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1407013-01	1
Euroo	Wachs, gelb	1407013-01	1
Caelo	Wachs, gelb	1418915	1
Caelo	Wachs, gelb	14189901	2
Caelo	Wachs, gelb	14189902	2
Caelo	Wachs, gelb	14189905	1
Caelo	Wachs, gelb	14189907	3
Caelo	Wachs, gelb	14189906	1
Caelo	Wachs, gelb	14189909	5
Caelo	Wachs, gelb	14189908	1
Gehe	Wachs, gelb	14189912	1
Caelo	Wachs, gelb	14189913	4
Caelo	Wachs, gelb	14189914	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	14189917	2
Caelo	Wachs, gelb	14189919	1
Fagron	Wachs, gelb	14189920	1
Caelo	Wachs, gelb	14336605	2
Caelo	Wachs, gelb	14336608	3
Caelo	Wachs, gelb	14336609	2
Caelo	Wachs, gelb	14336616	7
Fagron	Wachs, gelb	14336616	1
Caelo	Wachs, gelb	14336618	1
Caelo	Wachs, gelb	14336620	3
Caelo	Wachs, gelb	1436616	1
Caelo	Wachs, gelb	1436620	1
Anzag	Wachs, gelb	1462	1
Caelo	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	1
Fagron	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	2
Caelo	Wachs, gelb	15022902	4
Caelo	Wachs, gelb	15022904	2
Caelo	Wachs, gelb	15022903	1
Caelo	Wachs, gelb	15022907	1
Caelo	Wachs, gelb	15022908	7
Noweda	Wachs, gelb	150230004	1
Noweda	Wachs, gelb	15023002	1
Caelo	Wachs, gelb	15023003	4
Caelo	Wachs, gelb	15023004	8
Caelo	Wachs, gelb	15041301	1
Phoenix goettingen 08.05	Wachs, gelb	15098901	1
Caelo	Wachs, gelb	15098902	2
Caelo	Wachs, gelb	152920004	1
Caelo	Wachs, gelb	15292004	10
Caelo	Wachs, gelb	15292005	3
Caelo	Wachs, gelb	15292007	1
Caelo	Wachs, gelb	15292009	1
Caelo	Wachs, gelb	15292014	2
Caelo	Wachs, gelb	15292022	1
Caelo	Wachs, gelb	15317601	4
Caelo	Wachs, gelb	15317602	4
Caelo	Wachs, gelb	15317603	3
Caelo	Wachs, gelb	15317604	1
Caelo	Wachs, gelb	16038201	10
Caelo	Wachs, gelb	15317607	3
Caelo	Wachs, gelb	16038202	9
phönix	Wachs, gelb	16038207	1
Caelo	Wachs, gelb	16163109	1
Caelo	Wachs, gelb	16163112	1
Caelo	Wachs, gelb	17011403	1
Caelo	Wachs, gelb	17041402	1
Caelo	Wachs, gelb	17121201	1
Caelo	Wachs, gelb	17121202	1
Caelo	Wachs, gelb	18121201	1
Caelo	Wachs, gelb	20031516	1
Caelo	Wachs, gelb	20031517	1
Caelo	Wachs, gelb	20071503	1
Caelo	Wachs, gelb	22071301	1
Caelo	Wachs, gelb	2179	1
Caelo	Wachs, gelb	26091302	1
Bombastus	Wachs, gelb	270682	3
Caelo	Wachs, gelb	28011501	1
Bombastus	Wachs, gelb	296261	1
Caelo	Wachs, gelb	30101308	1
Caelo	Wachs, gelb	30011407	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	4910A-01239	1
Klenk	Wachs, gebleicht	280A150528	5
Caelo	Wachs, gebleicht	280A150528	1
Bombastus	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Klenk	Wachs, gebleicht	290A150716	1
Caelo	Wachs, gebleicht	1/AKD13	1
Caelo	Wachs, gebleicht	14336621	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292002	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292003	6
Phoenix	Wachs, gebleicht	15292003	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292005	2
Caelo	Wachs, gebleicht	15292010	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292011	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292014	12
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	2
phönix	Wachs, gebleicht	15292022	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163101	2
Caelo	Wachs, gebleicht	16163105	16
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	7
phönix	Wachs, gebleicht	16163109	1
GEHE	Wachs, gebleicht	16163109	1
Noweda	Wachs, gebleicht	16163114	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163115	1
Fagron	Wachs, gebleicht	16A28-B10-322948	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048901	1
Fagron	Wachs, gebleicht	2155	1
Klenk	Wachs, gelb	290A170314	1
Klenk	Wachs, gelb	290A151214	1
Bombastus	Wachs, gelb	290A170915	1
Caelo	Wachs, gelb	14189915	1
Sanacorp WE:18.04.16 EK...	Wachs, gelb	15023004	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1503013-01	1
Caelo	Wachs, gelb	150622CF	1
Caelo	Wachs, gelb	15098901	1
Caelo	Wachs, gelb	15317609	9
cae	Wachs, gelb	15317608	1
Phönix	Wachs, gelb	15317609	1
Caelo	Wachs, gelb	15317610	3
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	15317613	1
Caelo	Wachs, gelb	1595	1
Klenk	Wachs, gelb	160311	1
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	16038201	1
Caesar & Loretz/AHD	Wachs, gelb	16038206	1
Caesar&Loretz GmbH	Wachs, gelb	16038210	1
Caelo	Wachs, gelb	161202CF/15317611	1
Caelo	Wachs, gelb	170011602	1
Caelo	Wachs, gelb	170011607	2
Caelo	Wachs, gelb	17011604	2
Caelo	Wachs, gelb	17011605	1
Caelo	Wachs, gelb	17011607	3
Caelo	Wachs, gelb	17011609	2
Caelo	Wachs, gelb	17011610	1
Caelo	Wachs, gelb	17207403	2
Caelo	Wachs, gelb	17207404	2
Caelo	Wachs, gelb	17207405	1
Caelo	Wachs, gelb	18049001	1

- 80 076 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 238 Chargen von 701 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachse / Fette* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1207	0	72 379
Typ B	0	1690	83	168 045
Typ C	0	1759	62	80 076

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 99,5029 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	95,3187 % (> 95,1495 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,5953 % (> 96,4305 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20747	22767	9,63	36,79
20865	20865	0,00	36,55
20986	20986	0,00	37,69
21067	22479	5,94	44,34
21433	22767	7,12	33,48
21482	23067	13,42	54,91
21483	21483	0,00	30,43
21682	21682	0,00	36,31

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21731	22349	1,92	39,87
21766	22330	2,73	36,30
21875	21984	4,24	34,68
21880	21880	0,00	44,82
21984	21984	0,00	36,27
22244	22767	9,15	36,68
22245	22767	5,33	33,46
22325	21984	2,64	34,80
22330	22330	0,00	37,12
22338	21880	4,93	45,38
22348	23067	4,03	57,41
22349	22349	0,00	40,07
22352	23278	4,50	37,40
22479	22479	0,00	44,23
22486	22486	0,00	32,82
22767	22767	0,00	31,22
22956	22767	12,40	34,79
23067	23067	0,00	56,97
23242	23278	8,31	38,21
23278	23278	0,00	35,69
23565	22479	20,02	46,07
23601	21880	2,00	43,56
23707	23067	3,45	59,40

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Weinsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20014-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Weinsäure; Acidum tartaricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Weinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weinsäure	15130201	22383	40	20150416
Caelo	Weinsäure	15164001	22384	40	1704461
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391	40	1711509
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	22501	40	20140827
Caelo	Weinsäure	161468	22613	40	20160607*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1602 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 310 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- 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	Weinsäure	90800249	20014	30
Caelo	Weinsäure	10199711	20493	40
Caelo	Weinsäure	12044101	20494	40
Caelo	Weinsäure	13217803	21457	60
Caelo	Weinsäure	15130201	22383 [†]	20
Caelo	Weinsäure	15164001	22384 [†]	20
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391 [†]	20
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-322976	23527	40
Caelo	Weinsäure	181212	24015	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 169 508 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 206 Spektren von 104 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 114 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Beiersdorf AG	Weinsäure	11G19-N08	1
VDL; 16.7.15; 4,59EUR	Weinsäure	14186213	1
Fischar/Phönix	Weinsäure	704021	1
Fagron	Weinsäure	13B15-N01	6
Fagron	Weinsäure	12F18-No2	1
Fagron	Weinsäure	12131	2
Phoenix	Weinsäure	12Ho2-N07	1
Caelo	Weinsäure	10b25-n05	1
Otto Fischer	Weinsäure	7020601	1
Noweda/ Fischar	Weinsäure	702061	1
Gehe	Weinsäure	703061	1
Phönix Gotha	Weinsäure	704021	1
Fischar	Weinsäure	704061	2
Otto Fischer	Weinsäure	705061	2
Otto Fischer GmbH	Weinsäure	705061	1
Apotheke Bauer & Cie. oHG	Weinsäure	706061	1
Spangropharm	Weinsäure	10073111	1
apomix	Weinsäure		3
schubert / Phoenix	Weinsäure	1014PLV-755	1
ANZAG am 16.05.2012	Weinsäure	10180708	1
Caelo	Weinsäure	10180708	2
Caelo	Weinsäure	10180713	2
Caelo	Weinsäure	10180714	1
Caelo	Weinsäure	10199706	1
Caelo	Weinsäure	10199713	1
Phönix	Weinsäure	1106023-01	1
Fagron	Weinsäure	1106211053	1
ANZAG am 15.05.2012	Weinsäure	1108049-01	1
Caelo	Weinsäure	1111	2
Caelo	Weinsäure	11169406	2
Fagron	Weinsäure	11E24-N06	1
Caelo	Weinsäure	1169406	1
Phönix	Weinsäure	11e24-n06	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N060752/764	2
Euro OTC	Weinsäure	12044101	1
Caelo	Weinsäure	1204102	1
Noweda	Weinsäure	11G19-N08	1
Caelo	Weinsäure	12044101	2
Caelo	Weinsäure	12044102	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	12044103	4
Caesar & Loretz/ Noweda	Weinsäure	12044103	1
Caelo	Weinsäure	12044112	1
Phoenix	Weinsäure	12044115	1
Caelo	Weinsäure	12044119	3
Caelo	Weinsäure	12240402	1
Caelo	Weinsäure	12240413	1
Caelo	Weinsäure	12240415	1
Caelo	Weinsäure	12286903	2
Phönix	Weinsäure	12286904	1
Caelo	Weinsäure	12286904	1
Caelo	Weinsäure	12286906	3
canea, anzag	Weinsäure	12286906	1
Caelo	Weinsäure	12286911	1
Caelo	Weinsäure	12286924	1
Caelo	Weinsäure	12286927	1
Caelo	Weinsäure	12286929	1
Caelo	Weinsäure	12286932	2
Caelo	Weinsäure	12286934	1
Caelo	Weinsäure	12286936	1
Caelo	Weinsäure	12286939	1
Fagron	Weinsäure	12F18-N02	1
Fagron	Weinsäure	12H02-N07	7
Caelo	Weinsäure	12H02-n07	1
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	12H02-N07	1
Fagron	Weinsäure	12K16-N02	2
Fagron	Weinsäure	12K29-B01-285247	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285488	2
Phoenix	Weinsäure	12K29B01	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285487	1
Caelo	Weinsäure	13116306	3
Anzag	Weinsäure	13116308	1
Caelo	Weinsäure	13116307	1
Phoenix	Weinsäure	13116308	1
Caelo	Weinsäure	13116308	4
Caelo	Weinsäure	13217806	2
Caelo	Weinsäure	13217807	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-285488	1
Gehe	Weinsäure	1325-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294093	1
Fagron	Weinsäure	13B15N01	1
Caelo	Weinsäure	13B15-N01	3
Fragon/Gehe	Weinsäure	13G03-N14	3
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	13G03-N14	2
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	2
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294094	3
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294095	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	1
Caelo	Weinsäure	13I25-B01-294093	1
Caelo	Weinsäure	14054521	1
Fagron	Weinsäure	14186212	1
Caelo	Weinsäure	14186213	4
Fagron	Weinsäure	14G07-B02	1
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	1
Caelo	Weinsäure	14G07-B02-308555	1
Caelo	Weinsäure	15045302	2
Caelo	Weinsäure	15045303	1
Fagron	Weinsäure	15045303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	15045304	1
Caelo	Weinsäure	151302	1
Caelo	Weinsäure	15130201	6
Caelo	Weinsäure	15130205	2
Caelo	Weinsäure	15130206	1
Caelo	Weinsäure	15164001	4
Caelo	Weinsäure	15164002	3
Caelo	Weinsäure	15164008	2
Caelo	Weinsäure	15164010	1
Caelo	Weinsäure	15349102	2
Caelo	Weinsäure	15349101	1
Caelo	Weinsäure	15349106	2
Caelo	Weinsäure	15349105	2
Caelo	Weinsäure	15349109	1
Euro OTC	Weinsäure	1604046-02	1
Caelo	Weinsäure	16260403	1
Caelo	Weinsäure	16146806	1
Caelo	Weinsäure	16260404	2
Caelo	Weinsäure	16260405	1
Sanacorp WE: 19.0518 EK...	Weinsäure	16260406	1
Caelo	Weinsäure	17091402	1
Fagron	Weinsäure	20151112-2	1
Fagron	Weinsäure	2112I-01053	1
Fagron	Weinsäure	2405211053	1
Fagron	Weinsäure	2414E1053	1
Fagron	Weinsäure	2513M01053	1
Gatt-Koller / Phoenix	Weinsäure	3334/08131514	1
Caelo	Weinsäure	4110N-01053	1
Fischar / Gehe	Weinsäure	3953/V06/14	1
Euro OTC	Weinsäure	702265	1
Gehe	Weinsäure	7284696	1
Caelo	Weinsäure	9494239	1
Phönix 28.08.2012	Weinsäure	702061	1
Fagron	Weinsäure	10024	1
Caelo	Weinsäure	11k10-n07	1
Caelo	Weinsäure		1
Fagron	Weinsäure	xxxxxxx	1

- 81 691 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 717 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Weinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	310	0	169 508
Typ C	0	199	7	81 691

Die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,6019 % (> 95,1456 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22383	22613	5,22	44,35
22384	22384	0,00	39,86
22391	22391	0,00	43,87
22501	22391	2,39	44,49
22613	22613	0,00	44,70

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wollwachsalkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20495-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole; Alchoholes adipis lanae; Alchoholes lanae; Wollwachsalkohole (pestizidarm)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Wollwachsalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	21520	40	1412037
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22328	40	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22329	40	20151111*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1605 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Wollwachsalkohole*.
- 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	Wollwachsalkohole	11214708	20495	40
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22328 [†]	20
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22329 [†]	20
Caelo	Wollwachsalkohole	163530	23098	40
Caelo	Wollwachsalkohole	173160	23972	40
Caelo	Wollwachsalkohole	181619	24165	40

- 169 618 Spektren aus insgesamt 3658 Chargen von 875 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.

- 14 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	13226408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13071502	1
Cealo/ Noweda	Wollwachsalkohole	13380601	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304505	1
Caelo	Wollwachsalkohole	17169701	1
Caelo	Wollwachsalkohole	23101408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	11011401	1
Caelo	Wollwachsalkohole	12340505	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13083906	3
Caelo	Wollwachsalkohole	13083912	1

- 81 883 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 822 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachsalkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	200	0	169 618
Typ C	0	14	0	81 883

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21520	21520	0,00	53,88
22328	22328	0,00	39,69
22329	22329	0,00	40,01

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 13.12.2018
Berichtsnummer 20994-2018-12-13
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylitol; Xylit; Xylitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Xylitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754	40	AR-15-FG-008046-01
Caelo	Xylitol	14068206	21755	40	20140317
Caelo	Xylitol	15135405	22248	40	20150417
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254	40	20140919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 360 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.
- 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. Pfeifer	Xylitol	zu erfassen	20633	40
Dr. Pfeifer	Xylitol	10BIZU130702	20994	40
Dr. Pfeifer	Xylitol	130610	21099	40
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754 [†]	20
Caelo	Xylitol	14068206	21755 [†]	20
Caelo	Xylitol	15135405	22248 [†]	20
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254 [†]	20
Caelo	Xylitol	15388101	22578	40
Caelo	Xylitol	15135405	22579	40
Caelo	Xylitol	163174	23061	40
Caelo	Xylitol	181133	24041	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.

- 169458 Spektren aus insgesamt 3654 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 26 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylitol	12240612	1
Caelo	Xylitol	13230305	1
Caelo	Xylitol	13230302	2
Caelo	Xylitol	13230315	1
Fagron	Xylitol	13H28N10	1
Fagron	Xylitol	13H28-N10	2
Caelo	Xylitol	14061401	1
Caelo	Xylitol	14068206	1
Caelo	Xylitol	14G04-B04-298356	2
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	2
Fagron	Xylitol	16c14-B02-320887	1
Caelo	Xylitol	18045302	2
Caelo	Xylitol	5112I-02787	1
Caelo	Xylitol	12039003	1
Fagron	Xylitol	13/23-N06	1
Caelo	Xylitol	13230309	1
Caelo	Xylitol	15388104	2
Caelo	Xylitol	15135401	1
Caelo	Xylitol	16317401	1
Caelo	Xylitol	3314M-02787	1

- 81871 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26813 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	360	0	169 458
Typ C	0	26	0	81 871

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	100,0000 % (> 76,9231 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21754	21754	0,00	34,71
21755	21754	6,61	38,93
22248	21754	7,06	39,29
22254	21754	2,04	34,22

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylometazolinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20025-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylometazolinhydrochlorid; Xylometazolini hydrochloridum; Xylometazolinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Xylometazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylometazolinhyd. ...	13344901	21516	40	1501655
Fagron	Xylometazolinhyd. ...	13I18-B03-295481	21722	40	AR-15-FG-007785-01
Fagron	Xylometazolinhyd. ...	14K19-B05-305006	21927	40	20141128
Caelo	Xylometazolinhyd. ...	16074211	23246	40	20160318
Fagron	Xylometazolinhyd. ...	14K19-B05-305006	21927SI	40	20141128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 386 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.
- 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	Xylometazolinhydrochlorid	91206209	20025	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21516 [†]	20
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517	60
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I18-B03-295481	21722 [†]	20
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	14K19-B05-305006	21927 [†]	20
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517SI	60
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	14K19-B05-305006	21927SI [†]	20
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074211	23246SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832SI	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*

- 169298 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 114 Spektren von 74 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	10416XMHC	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	2031502	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118821	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287212	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	8
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	11
Celoa vdl	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171205	2
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	1318-B03-295479	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344908	2
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I09-N02	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	2
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037910	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037912	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292803	5
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292804	8
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292812	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160740209	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	153037907	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	15Jo6-B99-313751	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074201	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074205	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	1
GEHE	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074216	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073905	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074217	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9276404	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9278404	1

fortgesetzt auf folgender Seite

zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073909	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	10118802	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118805	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12027906	4
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	12027911	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1207906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287201	2
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287204	2
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12G31-N01	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287213	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13E06-N11	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	24111202	1

- 81 783 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 789 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylometazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	73 386
Typ B	0	504	16	169 298
Typ C	0	111	3	81 783

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	96,9231 % (> 96,3462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,3684 % (> 94,7368 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21516	21516	0,00	42,78
21722	21722	0,00	52,76
21927	21722	6,00	52,62
23246	21722	8,51	52,53

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylose**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20517-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylose; Xylosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Xylose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylose	14218902	21606	40	AR-14-FG-013086-01
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763	40	20140407
Caelo	Xylose	17160902	23413	40	20170704

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Xylose*.
- 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
Fagron	Xylose	11L09-N11	20517	40
Caelo	Xylose	13133402	20868	40
Caelo	Xylose	14218902	21606 [†]	20
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763 [†]	20
Caelo	Xylose	162064	22758	40
Fagron	Xylose	16A25-B05-328261	23524	40
Caelo	Xylose	171609	23656	40
Caelo	Xylose	173188	23849	40

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 39 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	5031501	1
Fagron	Xylose	5031510	1
Eigenherstellung	Xylose	80414HJK01	1
Fagron	Xylose	80414PJK01	1
Gehe	Xylose	1000110821	1
Fagron	Xylose	10121401	1
Caelo	Xylose	11031501	1
Gehe	Xylose	11J06-N01	1
Caelo	Xylose	12120101	1
Caelo	Xylose	12120102	3
Caelo	Xylose	13133410	1
Caelo	Xylose	13133404	2
Caelo	Xylose	13133414	3
Fagron	Xylose	13133415	1
Phoenix Goettin	Xylose	13133422	1
Phoenix 20.06.2014	Xylose	13A31-B04-292396	1
Fagron	Xylose	14E-B03300658	1
Caelo	Xylose	14218903	1
Ebert & Jacobi 12.07...	Xylose	16002301	2
Caelo	Xylose	16002301	1
Caelo	Xylose	16002302	2
Caelo	Xylose	16002308	1
Caelo	Xylose	16002309	1
Caelo	Xylose	16206405	1
Euro OTC	Xylose		1
Falcento	Xylose	2013051801	1
Fagron	Xylose	28111405	1
Gehe	Xylose	xrf12020201	5

- 81 858 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 806 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylose* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	38	1	81 858

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	97,4359 % (> 89,7436 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21606	21606	0,00	59,92
21763	21606	9,34	59,54
23413	21606	10,41	59,45

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zinkacetat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20398-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zinci acetat dihydricus; Zincum aceticum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Zinkacetat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkacetat-Dihyd...	15383301	22728	40	20151127
Caelo	Zinkacetat-Dihyd...	153833	23030	40	20151127*
Caelo	Zinkacetat-Dihyd...	170204	23031	40	20170126*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Zinkacetat-Dihydrat*.
- 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	Zinkacetat-Dihydrat	10302505	20398	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	11354901	20492	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	11354902	20504	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	23514	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	170204	23637	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	182046	24213	40

- 169 578 Spektren aus insgesamt 3657 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

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.

- 18 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316405	1
Fiebig	Zinkacetat-Dihydrat	211172/2	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316404	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160801	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160804	2
phönix	Zinkacetat-Dihydrat	15383301	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134801	2
Gehe	Zinkacetat-Dihydrat	12134803	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134803	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316401	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	71359347	1

- 81 879 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 821 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkacetat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	200	40	169 578
Typ C	0	7	11	81 879

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	83,3333 % (> 82,0833 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
22728	23030	2,74	48,07
23030	23030	0,00	48,27
23031	23031	0,00	50,32

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zinkgluconat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **13.12.2018**
Berichtsnummer **20379-2018-12-13**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zinkgluconat; Zinci gluconas; Zincum gluconicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *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 *Zinkgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709	40	20140902
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882	40	20150827*
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035	22513	40	20160427*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkgluconat	170165	23034	40	20170125*
Caelo	Zinkgluconat	170951	23292	40	20170518*
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	24150	40	20180725*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 73 346 Spektren aus insgesamt 1601 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Zinkgluconat*.
- 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
Euro OTC	Zinkgluconat	1111002-01	20379	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709 [†]	20
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882 [†]	20
Caelo	Zinkgluconat	161788	22619	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018	22700	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1701017	22994	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1706009	23544	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004	23730	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.

- 169 538 Spektren aus insgesamt 3655 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	1312010-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1405011-01	1
Fagron	Zinkgluconat	14J30-B06-300520	1
Caelo	Zinkgluconat	16178801	1
Caelo	Zinkgluconat	17016502	2
Caelo	Zinkgluconat	17095103	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004-01	2

- 81 888 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 826 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkgluconat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	73 346
Typ B	0	280	0	169 538
Typ C	0	9	0	81 888

[†]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.

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9888 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21709	23292	3,72	19,58
21882	21882	0,00	17,01
22513	22513	0,00	15,37
23034	23034	0,00	19,24
23292	23292	0,00	20,38
24150	24150	0,00	18,33

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	3,4-Diaminopyridin
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20317-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

3,4-Diaminopyridin; 3,4-Diaminopyridinum; Amifampridin; Amifampridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *3,4-Diaminopyridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F05-N01	20901	40	20130606
Inresa	3,4-Diaminopyridin	0631350001	21781	40	8899
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16A22-B04-317264	22321	40	20160204
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-15-IV-56P2749B	22848	40	20160822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 73 426 Spektren aus insgesamt 1603 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 241 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*.
- 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
Fagron	3,4-Diaminopyridin	10J14-N21	20317	40
Fagron	3,4-Diaminopyridin	10J14-N21	20526	40
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F05-N01	20901 [†]	1
Inresa	3,4-Diaminopyridin	0631350001	21781 [†]	20
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16A22-B04-317264	22321 [†]	20
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-16-I-77P3018/13072017	23723	40
Fagron	3,4-Diaminopyridin	17J11-B01-340962	23766	40
Caelo	3,4-Diaminopyridin	17251208	24177	40

- 169 577 Spektren aus insgesamt 3656 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren 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.

- 57 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
inresa	3,4-Diaminopyridin	58010001	2
	3,4-Diaminopyridin	580710001	8
Inresa	3,4-Diaminopyridin	580710001	2
inresa	3,4-Diaminopyridin	580710001	2
inresa	3,4-Diaminopyridin	58710001	2
Inresa	3,4-Diaminopyridin	631350001	3
inresa	3,4-Diaminopyridin	631350001	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	15B20-B02	3
Inresa	3,4-Diaminopyridin	63150001	1
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-15-IV-56P2749	2
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-15-IV-56P2749B	2
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-15-IV-56P2749B/22	3
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-16-I-77P3018	2
Inresa	3,4-Diaminopyridin	33-16-I-77P3018/1307	1
Inresa Arzneimittel GmbH	3,4-Diaminopyridin	33-16-I-77P3018/1307	1
Inresa	3,4-Diaminopyridin	508670001	1
Loba Feinchemie	3,4-Diaminopyridin	580710001	2
Fagron	3,4-Diaminopyridin	11/14-N03	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	11K07-N02	1
Caelo	3,4-Diaminopyridin	13f05-n01	1
Gehe	3,4-Diaminopyridin	13F07-N07	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F07-N07	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13K14-M01	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13K14-M03	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13L12-M06	2
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13L12-M03	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	14H11-B06	3
Caelo	3,4-Diaminopyridin	14H11-B06-298447	2
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16D05-B01	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16D05-B01-318216	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	16K15-B03-330546	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13K14-M02	1

- 81 840 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 807 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *3,4-Diaminopyridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	73 426
Typ B	0	201	40	169 577
Typ C	0	49	8	81 840

Die Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	83,4025 % (> 82,1577 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	85,9649 % (> 80,7018 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20901	21781	7,30	36,82
21781	21781	0,00	36,60
22321	21781	4,54	36,58
22848	21781	3,70	36,58

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 1.3-2019-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	13.12.2018
Berichtsnummer	20371-2018-12-13
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

5-Aminolevulinsäurehydrochlorid; 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid; Acidi aminolevulinici hydrochloridum; Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7	<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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Aminolevulinsä...	13K27-N02	21339	40	20131125
Caelo	5-Aminolevulinsä...	16357904	23208	40	1707616
Fagron	5-Aminolevulinsä...	17A12-B07-332960	23403	40	20170131

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 325 301 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 73 466 Spektren aus insgesamt 1604 Chargen von 370 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.
- 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
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11I30-N01	20371	40
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17A12-B07-332960	23404	40
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16357904	23747	40
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	18C16-B05-347714	24099	40

- 169 658 Spektren aus insgesamt 3659 Chargen von 875 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 55 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02-317459	3
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16E17-B08-324961	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16G27-B10	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17A12-B07-331744	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17F01-B05-338204	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17F01-B06337165	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13017403	1
	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13C-19-N07	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13J29-N03	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145003	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145007	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14145011	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14K04-B01-297971	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	14K13-B01	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15254803	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15C06-B02-305245	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15G01-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15G01-B06-311678	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15J23-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	15J23-B06-314284	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02-316734	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16A11-B02-318406	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	16I12-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17A12-B07-331745	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17F01-B06-337164	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	17L18-B05-344673	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	7447	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11355616	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11I30-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	11K09-N04	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12093205	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12093208	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12c23-n05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12K26-N05	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	12H20-N01	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13017402	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13C19-N05	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13H13-N07	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13K27-N02	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo...	13K27-N02	1

- 81 842 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 794 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	73 466
Typ B	0	160	0	169 658
Typ C	0	53	2	81 842

Die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9889 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9926 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8845 %)	96,3636 % (> 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
21339	23208	22,60	98,76
23208	23208	0,00	84,14
23403	23208	19,99	86,70

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.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

In die Generierung des [chemometrischen Modells](#) gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 151 Chargen. Daran wurden 6030 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	40	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	30	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	40	1316R-01279
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	40	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	40	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	40	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	40	1516J-01334
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	40	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	40	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	40	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	40	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439404	40	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	15439404	40	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinsulfat	15255703	40	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	40	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	40	1416R-07734

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	40	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268914	40	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268913	40	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Zinkstearat	180628	40	20180322*
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE11060069	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1205027	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1705007	40	20170601*
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1302017-01	40	beim Lieferant
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	40	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	40	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	40	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	40	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	40	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	40	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	40	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	40	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	40	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	40	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	40	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	40	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	40	1316Q-03686
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	40	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	40	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	40	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	40	1516B-02949
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	40	1516A-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	40	1516A-07393

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	40	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	40	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	15H04-B03-314396	40	1917R-03538
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	40	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	40	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	40	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	40	1416Q-01040
Flora Apothek...	Amygdalin	13121802	40	1405619
Flora Apothek...	Calciumcolaminph...	14384	40	beim Lieferant
Flora Apothek...	Glycyrrhizinsäure	10588	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE150902	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE150902	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Dimercaptobernst...	20170210	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	33299	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	067052	40	2017D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	46816	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	36985	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Yino Pharma	Chondroitinsulfa...	YN010511806006	40	20180912

*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 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 1656 Chargen. Daran wurden 71 162 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
abcr GmbH	Amygdalin	1310927	40	beim Lieferant
abcr GmbH	Amygdalin	1310579	40	beim Lieferant
abcr GmbH	Dimercaptobernst...	1005874	39	beim Lieferant
abcr GmbH	Glycyrrhizinsäure	1222024	40	beim Lieferant
Alfa Aesar	Theobromin, 99%	A11861	44	nicht verfügbar
AppliChem	Papain	1G000215	40	1407433
Audor	Chlorprothixenhy...	AP05061117C	40	1810394
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	AR-16-FG-014225-01
Audor	Fluconazol	APAFNLNC0217023F	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	AR-16-FG-008733-01
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	nicht erforderlich
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	nicht erforderlich
Aurica	Rosmarinblätter,...	521306257	60	nicht erforderlich
Auropure Life...	Amygdalin, Bitte...	PA02099-160822	30	beim Lieferant
Berco	Maltodextrin	445-11	40	nicht verfügbar
Biogenerics	Dimercaptobernst...	100805	40	beim Lieferant
Bombastus	Baldrianwurzel, ...	zu erfassen	20	nicht erforderlich
Bombastus	Benediktenkraut,...	00244795	40	AR-12-FG-007244-01
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	60	AR-15-FG-008161-01
Bombastus	Bohnenhülsen, ge...	00263386	40	beim Lieferant
Bombastus	Eibischwurzel, u...	00267759	40	nicht erforderlich
Bombastus	Eichenrinde, ges...	00254077	40	nicht erforderlich
Bombastus	Goldrutenkraut, ...	270047	40	nicht erforderlich
Bombastus	Huflattichblätte...	00263091	40	nicht erforderlich
Bombastus	Huflattichblätte...	00263091	40	nicht erforderlich
Bombastus	Huflattichblätte...	00232644	40	beim Lieferant
Bombastus	Kalmuswurzelstoc...	272703	40	nicht erforderlich
Bombastus	Kamillenblüten	270808	40	beim Lieferant
Bombastus	Kamillenblüten	268712	40	nicht erforderlich
Bombastus	Maisgriffel, ges...	274920	40	nicht erforderlich
Bombastus	Pfefferminzblätt...	275295	40	nicht erforderlich
Bombastus	Salbeiblätter, g...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Bombastus	Schafgarbenkraut...	00263526	40	nicht erforderlich
Bombastus	Schafgarbenkraut...	00266775	40	nicht erforderlich
Bombastus	Stiefmütterchenk...	00262174	50	nicht erforderlich
Bombastus	Süßholzwurzel, u...	270853	40	nicht erforderlich
Bombastus	Tang, geschn.	272383	40	1406341
Bombastus	Thymian, gerebelt	zu erfassen	20	nicht erforderlich
Bombastus	Weidenrinde, ges...	00263841	40	AR-12-FG-008662-01
Caelo	Afrikanisches Ro...	12049604	40	nicht erforderlich
Caelo	Afrikanisches Ro...	12049603	40	1403471
Caelo	Alantwurzel, ges...	12113303	40	nicht erforderlich
Caelo	Alantwurzel, ges...	11196905	40	nicht erforderlich
Caelo	Alpenfrauenmante...	12147201	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Aluminiumchlorid...	10026113	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumkaliums...	12144605	40	beim Lieferant
Caelo	Aluminiumkaliums...	10079208	40	beim Lieferant
Caelo	Aluminiumoxid, w...	13119121	40	nicht erforderlich
Caelo	Aluminiumoxid, w...	12163019	40	nicht erforderlich
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	20	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	40	nicht erforderlich
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	40	AR-13-FG-001330-01
Caelo	Ammoniumhydrogen...	182108	40	20180926*
Caelo	Ammoniumhydrogen...	81675468	40	nicht erforderlich
Caelo	Andornkraut, ges...	11073110	40	nicht erforderlich
Caelo	Angelikawurzel	12080409	40	nicht erforderlich
Caelo	Angelikawurzel	09030301	70	F 2009 001 059
Caelo	Angelikawurzel	12080404	40	1403053
Caelo	Angelikawurzel	12168701	40	zu erfassen
Caelo	Angelikawurzel	10200705	50	nicht erforderlich
Caelo	Anis	11370301	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis	11370301	40	zu erfassen
Caelo	Anis	09325104	80	F 2010 000 053
Caelo	Anis	13333903	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, gepulvert	11306203	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, gepulvert	11306208	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, gepulvert	11306204	40	AR-12-FG-007324-02
Caelo	Anis, zerstoßen	12111301	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, zerstoßen	11242001	40	nicht erforderlich
Caelo	Anis, zerstoßen	13357101	40	nicht erforderlich
Caelo	Apfelstücke, ges...	11229807	60	beim Lieferant
Caelo	Arnikablüten	10187404	40	nicht erforderlich
Caelo	Arnikablüten	11285702	40	nicht erforderlich
Caelo	Arnikablüten	11259801	40	nicht erforderlich
Caelo	Artischockenblät...	11020601	40	nicht erforderlich
Caelo	Artischockenblät...	12173302	40	nicht erforderlich
Caelo	Artischockenblät...	11020602	40	AR-12-FG-007243-01
Caelo	Artischockenblät...	11020602	30	nicht erforderlich
Caelo	Artischockenblät...	13310707	40	nicht erforderlich
Caelo	Augentrostkraut,...	09311412	50	nicht erforderlich
Caelo	Badekamille	12115805	40	nicht erforderlich
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12138005	40	1403809
Caelo	Baldrianwurzel, ...	13113204	60	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12138008	40	1508496
Caelo	Baldrianwurzel, ...	90594289	80	F 2009 001 063
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12033809	40	nicht erforderlich
Caelo	Bärentraubenblät...	91701269	80	F 2009 001 028
Caelo	Bärentraubenblät...	12186502	40	nicht erforderlich
Caelo	Bariumsulfat	171113	20	20170509*
Caelo	Bärlappkraut, ge...	73075379	60	F 2009 001 051
Caelo	Bärlauchkraut, g...	11182205	40	zu erfassen
Caelo	Bärlauchkraut, g...	13072801	40	nicht erforderlich
Caelo	Bärlauchkraut, g...	12380801	40	1404538
Caelo	Basilikumkraut, ...	12066404	60	nicht erforderlich
Caelo	Basilikumkraut, ...	12007004	40	nicht erforderlich
Caelo	Beifußkraut, ges...	12016705	40	nicht erforderlich
Caelo	Beifußkraut, ges...	83410339	70	F 2010 000 057
Caelo	Benediktenkraut,...	09355201	40	nicht erforderlich
Caelo	Benediktenkraut,...	12038203	40	nicht erforderlich
Caelo	Benediktenkraut,...	12038203	40	nicht erforderlich
Caelo	Bentonit	zu erfassen	40	AR-14-FG-000423-01
Caelo	Bentonit	11304413	30	nicht erforderlich
Caelo	Bentonit	12237603	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bentonit	11304413	40	nicht erforderlich
Caelo	Benzalkoniumchlo...	16171603	30	nicht erforderlich
Caelo	Berberitzenrinde...	12112601	40	nicht erforderlich
Caelo	Besenginsterkrau...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Betonienkraut, g...	12007205	60	nicht erforderlich
Caelo	Betonienkraut, g...	12007201	40	nicht erforderlich
Caelo	Betonienkraut, g...	12007205	40	nicht erforderlich
Caelo	Betonienkraut, g...	09286401	70	F 2010 000 059
Caelo	Bibergeil, gepul...	12137409	40	1402590
Caelo	Bibergeil, gepul...	09117503	50	zu erfassen
Caelo	Bibergeil, gepul...	13410403	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibergeil, gepul...	zu erfassen	40	zu erfassen
Caelo	Bibergeil, gepul...	13410403	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	09331503	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	12027407	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	40	nicht erforderlich
Caelo	Bibernellwurzel	12024406	40	nicht erforderlich
Caelo	Birkenblätter, g...	83445179	70	F 2009 001 022
Caelo	Birkenblätter, g...	12193105	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittere Mandeln	13220401	40	1406296
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	30	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	17020610	40	1708048
Caelo	Bitterer Fenchel	11016310	30	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	14376403	60	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	11185504	80	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	10109004	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	12094708	30	zu erfassen
Caelo	Bitterer Fenchel	161603	60	20160718*
Caelo	Bitterer Fenchel	13413702	40	1412549
Caelo	Bitterer Fenchel	11016318	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterer Fenchel	91036399	61	F 2009 001 040
Caelo	Bitterer Fenchel	1019009	40	nicht erforderlich
Caelo	Bitterkleeblätte...	12226101	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittersüße Nacht...	09354613	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittersüße Nacht...	08154101	70	F 2009 001 079
Caelo	Bittersüße Nacht...	13254305	40	nicht erforderlich
Caelo	Bittersüße Nacht...	10375602	40	nicht erforderlich
Caelo	Blasser-Sonnenhu...	12244501	40	nicht erforderlich
Caelo	Blasser-Sonnenhu...	14120602	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen	08329901	70	F 2010 000 068
Caelo	Bockshornsamen	11313204	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen, ...	12149605	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042306	40	zu erfassen
Caelo	Bockshornsamen, ...	15308704	60	AR-17-FG-006625-01
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042302	40	nicht erforderlich
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042303	40	AR-12-FG-007209-01
Caelo	Bohnenhülsen, ge...	11030601	60	nicht erforderlich
Caelo	Bohnenhülsen, ge...	08301006	40	nicht erforderlich
Caelo	Bohnenkraut, ger...	10375313	40	nicht erforderlich
Caelo	Boldoblätter, ge...	10027509	40	nicht erforderlich
Caelo	Boldoblätter, ge...	13367904	40	nicht erforderlich
Caelo	Borretschkraut, ...	11206712	40	nicht erforderlich
Caelo	Breitwegerichkra...	10349610	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselblätt...	10161802	50	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselblätt...	83142389	79	F 2009 001 027
Caelo	Brennnesselblätt...	12184702	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	40	1402203
Caelo	Brennnesselsamen	13387110	40	1410300
Caelo	Brennnesselsamen	11126211	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Brennnesselsamen	11126212	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselwurze...	11254903	40	nicht erforderlich
Caelo	Brennnesselwurze...	11254903	40	nicht erforderlich
Caelo	Brombeerblätter,...	10136403	40	nicht erforderlich
Caelo	Brombeerblätter,...	10136407	40	AR-12-FG-008205-01
Caelo	Brombeerblätter,...	11030707	40	nicht erforderlich
Caelo	Brombeerblätter,...	08327407	60	nicht erforderlich
Caelo	Bruchkraut, gesc...	13007505	40	1403462
Caelo	Bruchkraut, gesc...	09346401	30	zu erfassen
Caelo	Bruchkraut, gesc...	14005309	60	nicht erforderlich
Caelo	Brunnenkressekra...	12031601	40	nicht erforderlich
Caelo	Buccoblätter	12034903	40	nicht erforderlich
Caelo	Buchweizenkraut,...	11212806	40	nicht erforderlich
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	20	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Buprenorphinhydr...	10242705	40	nicht erforderlich
Caelo	Buprenorphinhydr...	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Calciumchlorid-D...	10103114	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumhydrogenp...	10135201	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumhydrogenp...	181117	40	20180528*
Caelo	Calciumsulfat-Di...	10132401	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumsulfat-Di...	163363	40	20161214*
Caelo	Calciumsulfat-He...	09246306	40	nicht erforderlich
Caelo	Calciumsulfat-He...	153451	40	20151103*
Caelo	Campecheholz	11074105	40	beim Lieferant
Caelo	Campecheholz	11074108	40	beim Lieferant
Caelo	Carbachol	11150302	40	1401147
Caelo	Carnaubawachs	170903	40	20170512*
Caelo	Cayennepfeffer, ...	12014405	40	zu erfassen
Caelo	Cayennepfeffer, ...	14103104	60	nicht erforderlich
Caelo	Cayennepfeffer, ...	10197606	40	AR-12-FG-008515-01
Caelo	Ceylon-Orange-Pe...	CH0574162	60	nicht erforderlich
Caelo	Chinarinde, gesc...	15301903	60	AR-17-FG-007831-01
Caelo	Chinarinde, gesc...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Chinarinde, gesc...	11238512	40	1403463
Caelo	Chinarinde, gesc...	13031007	40	nicht erforderlich
Caelo	Chinarinde, gesc...	14009304	40	AR-15-FG-007677-01
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281112	40	nicht erforderlich
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237903	40	nicht erforderlich
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237901	40	zu erfassen
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281114	40	nicht erforderlich
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	20	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	20	1316Q-01278
Caelo	Codeinphosphat-H...	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	20	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	30	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	15350703	20	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-H...	11234808	40	nicht erforderlich
Caelo	Curcumawurzelsto...	11160403	60	nicht erforderlich
Caelo	Curcumawurzelsto...	10162302	50	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Curcumawurzelsto...	12136503	40	1405295
Caelo	Curcumawurzelsto...	13360202	40	1411363
Caelo	Damianablätter, ...	11026606	40	nicht erforderlich
Caelo	Damianablätter, ...	11026608	40	nicht erforderlich
Caelo	Damianablätter, ...	11026609	40	nicht erforderlich
Caelo	Darjeeling Mahar...	0558812	40	nicht erforderlich
Caelo	Darjeeling Orang...	0577101	40	nicht erforderlich
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	20	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295901	20	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	20	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	20	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	10223612	40	nicht erforderlich
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dillfrüchte	12342906	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillfrüchte	12038301	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillfrüchte	12038301	40	zu erfassen
Caelo	Dillfrüchte	14018705	60	zu erfassen
Caelo	Dillfrüchte	12289901	40	1403464
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007610	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295107	40	zu erfassen
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295103	40	nicht erforderlich
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007602	40	1402204
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	80	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	14110802	60	nicht erforderlich
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	40	zu erfassen
Caelo	Diptamwurzel, ge...	10189103	40	nicht erforderlich
Caelo	Dostenkraut	11340703	40	nicht erforderlich
Caelo	Eberwurzel	12163702	40	nicht erforderlich
Caelo	Eberwurzel	11118001	40	nicht erforderlich
Caelo	Eberwurzel	91616279	76	F 2009 001 061
Caelo	Eberwurzel	12232802	40	nicht erforderlich
Caelo	Echtes Labkraut,...	82879439	70	F 2010 000 060
Caelo	Echtes Labkraut,...	11265103	40	nicht erforderlich
Caelo	Efeublätter, ges...	09355008	40	AR-12-FG-008538-01
Caelo	Efeublätter, ges...	13276304	40	nicht erforderlich
Caelo	Efeublätter, ges...	11229505	40	nicht erforderlich
Caelo	Efeublätter, ges...	11101106	40	nicht erforderlich
Caelo	Ehrenpreiskraut,...	11265501	40	nicht erforderlich
Caelo	Ehrenpreiskraut,...	11265502	40	AR-12-FG-008537-01
Caelo	Ehrenpreiskraut,...	12162503	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischblätter, ...	12328206	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischblätter, ...	11101005	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischblätter, ...	11101007	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischblätter, ...	11100902	40	AR-12-FG-008596-01
Caelo	Eibischwurzel, g...	11101905	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischwurzel, g...	13214804	40	nicht erforderlich
Caelo	Eibischwurzel, g...	81892149	80	F 2009 001 058
Caelo	Eichenrinde, gep...	11235004	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	13360306	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348617	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	11351207	40	1403492
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348603	40	nicht erforderlich
Caelo	Eichenrinde, ges...	09357416	30	nicht erforderlich
Caelo	Eisen(II)-sulfat...	11340509	40	1401568
Caelo	Eisen(III)-chlor...	12354703	40	1401391
Caelo	Eisen(III)-sulfa...	10354412	40	AR-13-FG-002914-01
Caelo	Eisen(III)-sulfa...	170991	40	20170523*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Eisenkraut, gesc...	90526329	70	F 2009 001 055
Caelo	Eisenkraut, gesc...	12187602	40	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007103	50	1403630
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007106	40	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	13410503	40	1508394
Caelo	Enzianwurzel, ge...	09130203	50	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	10263402	40	AR-12-FG-007932-01
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12244603	40	nicht erforderlich
Caelo	Enzianwurzel, ge...	10263402	40	nicht erforderlich
Caelo	Erdbeerblätter, ...	11117902	50	nicht erforderlich
Caelo	Erdbeerblätter, ...	11117903	40	nicht erforderlich
Caelo	Erdrauchkraut, g...	83129399	69	F 2009 001 049
Caelo	Erdrauchkraut, g...	12103402	40	nicht erforderlich
Caelo	Erwachsenenlakritz	11267801	40	zu erfassen
Caelo	Erwachsenenlakritz	13262501	40	zu erfassen
Caelo	Erwachsenenlakritz	13068904	40	nicht erforderlich
Caelo	Erwachsenenlakritz	13180904	60	zu erfassen
Caelo	Erwachsenenlakritz	14050601	25	nicht erforderlich
Caelo	Eschenblätter, g...	11031303	40	nicht erforderlich
Caelo	Eschenblätter, g...	09344910	40	AR-12-FG-008592-01
Caelo	Eucalyptusblätte...	11307706	40	nicht erforderlich
Caelo	Eucalyptusblätte...	09346804	40	nicht erforderlich
Caelo	Färberwurzel, ge...	11070908	40	nicht erforderlich
Caelo	Faulbaumrinde, g...	12185901	40	nicht erforderlich
Caelo	Faulbaumrinde, g...	11254001	40	nicht erforderlich
Caelo	Faulbaumrinde, g...	10069607	100	AR-12-FG-002850-01
Caelo	Flohsamen	91730289	70	F 2009 001 077
Caelo	Flohsamen	10291206	40	zu erfassen
Caelo	Flohsamen	13305903	40	zu erfassen
Caelo	Flohsamen	10291205	80	nicht erforderlich
Caelo	Frauenmantelkrau...	12153306	40	nicht erforderlich
Caelo	Frauenmantelkrau...	81938349	70	F 2009 001 043
Caelo	Galgantwurzelstock	11048908	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	11196506	40	zu erfassen
Caelo	Galgantwurzelstock	12330308	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	12125001	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	11375909	40	1403324
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	40	nicht erforderlich
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	40	1403491
Caelo	Galgantwurzelstock	14159504	60	1511617
Caelo	Gänseblümchen	11068301	40	nicht erforderlich
Caelo	Gänseblümchen	11068306	40	nicht erforderlich
Caelo	Gänsefingerkraut...	11328105	40	nicht erforderlich
Caelo	Gänsefingerkraut...	11016402	40	nicht erforderlich
Caelo	Gänsefingerkraut...	09362602	80	nicht erforderlich
Caelo	Geißkrautenkraut...	11307903	40	nicht erforderlich
Caelo	Geißkrautenkraut...	10022115	60	nicht erforderlich
Caelo	Geißkrautenkraut...	11175104	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbholz, geschn.	11336405	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbholz, geschn.	12074803	40	1403479
Caelo	Gelbholz, geschn.	12074804	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	zu erfassen	40	zu erfassen
Caelo	Gelbwurz, javani...	13262904	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	11046305	50	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	12319206	40	nicht erforderlich
Caelo	Gelbwurz, javani...	12185605	40	1403465
Caelo	Getrocknetes Mag...	09377510	40	nicht erforderlich
Caelo	Getrocknetes Mag...	172990	40	20171129*
Caelo	Gewürznelken	12095805	40	zu erfassen
Caelo	Gewürznelken	10242010	40	AR-12-FG-008490-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gewürznelken	16207804	60	1708676
Caelo	Gewürznelken, ge...	12355304	40	nicht erforderlich
Caelo	Gewürznelken, ge...	12355301	40	1403054
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340904	40	1411088
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	40	1403707
Caelo	Ginkgoblätter, g...	16281501	60	1708047
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340907	60	nicht erforderlich
Caelo	Ginkgotrockenext...	12192505	40	1403672
Caelo	Ginsengwurzel	12080208	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginsengwurzel	11349206	30	nicht erforderlich
Caelo	Ginsengwurzel	13237805	40	nicht erforderlich
Caelo	Ginsengwurzel	13341008	40	nicht erforderlich
Caelo	Goldrutenkraut, ...	09116601	80	F 2009 001 053
Caelo	Goldrutenkraut, ...	11280306	40	nicht erforderlich
Caelo	Goldrutenkraut, ...	11207014	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352001	40	1406340
Caelo	Guajakholz, gesc...	10143017	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352012	40	nicht erforderlich
Caelo	Guajakholz, gesc...	13343802	40	nicht erforderlich
Caelo	Gundelrebenkraut...	10227602	40	AR-12-FG-008589-01
Caelo	Haferstroh, gesc...	10092003	30	nicht erforderlich
Caelo	Haferstroh, gesc...	11280008	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebutten	11232204	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebutten	12029002	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebutten	12064202	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebutten	09354513	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebuttenschale...	90907504	73	beim Lieferant
Caelo	Hagebuttenschale...	11301403	40	nicht erforderlich
Caelo	Hagebuttenschale...	11301407	60	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	13269902	40	1405176
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisblätter...	13269904	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrinde, ...	10140405	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrinde, ...	12361303	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrinde, ...	12361301	40	nicht erforderlich
Caelo	Hamamelisrinde, ...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Hauhechelwurzel...	12330001	40	nicht erforderlich
Caelo	Hauhechelwurzel...	91697439	69	F 2010 000 066
Caelo	Heideblüten, ger...	10270508	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidekraut, gesc...	11011209	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidekraut, gesc...	09291512	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidelbeerblätte...	12140206	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidelbeerblätte...	90715249	70	F 2010 000 050
Caelo	Heidelbeeren, ge...	10265602	40	nicht erforderlich
Caelo	Heidelbeeren, ge...	92996429	70	F 2009 001 041
Caelo	Hennablätterpulver	13298604	40	nicht erforderlich
Caelo	Hennablätterpulver	13262801	40	nicht erforderlich
Caelo	Hennablätterpulver	10220907	40	beim Lieferant
Caelo	Hennablätterpulver	12122302	30	beim Lieferant
Caelo	Hennablätterpulver	11048703	40	beim Lieferant
Caelo	Hennablätterpulver	12267304	30	beim Lieferant
Caelo	Herzgespannkraut...	09336508	40	AR-12-FG-008693-01
Caelo	Herzgespannkraut...	10244612	40	nicht erforderlich
Caelo	Herzgespannkraut...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Heublume	82612379	80	F 2009 001 015
Caelo	Heublume	12317104	40	nicht erforderlich
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	60	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hibiscusblüten	10008813	40	nicht erforderlich
Caelo	Hibiscusblüten	12007311	60	nicht erforderlich
Caelo	Hibiscusblüten	00266655	40	beim Lieferant
Caelo	Himbeerblätter, ...	09052710	40	nicht erforderlich
Caelo	Himbeerblätter, ...	83211409	70	F 2009 001 025
Caelo	Himbeerblätter, ...	09052715	50	nicht erforderlich
Caelo	Himbeerblätter, ...	12362701	40	nicht erforderlich
Caelo	Hirtentäschelkra...	11328208	40	nicht erforderlich
Caelo	Hirtentäschelkra...	11328204	40	nicht erforderlich
Caelo	Hirtentäschelkra...	81468389	70	F 2009 001 044
Caelo	Holunderbeeren	13367704	40	1410179
Caelo	Holunderbeeren	12267807	40	1403466
Caelo	Holunderblüten, ...	83446199	70	F 2009 001 019
Caelo	Holunderblüten, ...	12221902	40	nicht erforderlich
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	40	nicht erforderlich
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	40	nicht erforderlich
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	40	nicht erforderlich
Caelo	Hopfenzapfen	82463349	80	F 2009 001 080
Caelo	Hopfenzapfen	10240317	40	nicht erforderlich
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	20	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	20	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	15393602	20	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	11029713	40	nicht erforderlich
Caelo	Hydromorphonhydr...	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydr...	10157908	80	nicht erforderlich
Caelo	Hydroxyethylcell...	181131	40	20180612*
Caelo	Indische Flohsamen	11185812	40	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsamen	11185807	40	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsam...	12148103	40	nicht erforderlich
Caelo	Indische Flohsam...	13238005	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc...	11325715	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc...	14120701	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc...	12180601	40	nicht erforderlich
Caelo	Ingwerwurzelstoc...	13321904	40	nicht erforderlich
Caelo	Irländisches Moo...	11053905	40	nicht erforderlich
Caelo	Isländisches Moo...	12187106	40	1403493
Caelo	Isländisches Moo...	13350803	40	nicht erforderlich
Caelo	Isländisches Moo...	09355507	40	nicht erforderlich
Caelo	Isomalt	170812	40	20170421*
Caelo	Jasminblüten	12143201	40	nicht erforderlich
Caelo	Jod	10237809	40	nicht erforderlich
Caelo	Jod	181635	40	20180704*
Caelo	Johannisbeeren, ...	14212509	60	20140829
Caelo	Johannisbeeren, ...	12272801	40	1403468
Caelo	Johannisbeeren, ...	14212502	60	nicht erforderlich
Caelo	Johannisbrotkern...	13379403	40	beim Lieferant
Caelo	Johannisbrotkern...	10376516	40	nicht erforderlich
Caelo	Johanniskraut, g...	73354159	70	F 2010 000 061
Caelo	Johanniskraut, g...	09297301	80	nicht erforderlich
Caelo	Kakaoschalen, ge...	11291008	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumbromid	11208211	27	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumcarbonat	09302910	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumcarbonat	180995	40	20180412*
Caelo	Kaliumdihydrogen...	172493	40	20170911*
Caelo	Kaliumdihydrogen...	11005709	10	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumhydrogenca...	10052622	50	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumhydrogenca...	10052616	40	AR-12-FG-002698-01
Caelo	Kaliumhydroxid	180083	40	20180118*
Caelo	Kaliumhydroxid	10042008	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliummonohydrog...	12366501	40	10401307
Caelo	Kaliummonohydrog...	71045347	40	nicht erforderlich
Caelo	Kaliumpermanganat	10283104	35	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc...	12239001	40	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc...	83244289	80	F 2009 001 075
Caelo	Kalmuswurzelstoc...	12295902	40	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc...	10180804	50	beim Lieferant
Caelo	Kalmuswurzelstoc...	11054204	80	nicht erforderlich
Caelo	Kalmuswurzelstoc...	12076404	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	91357379	70	F 2010 000 044
Caelo	Kamillenblüten	12337605	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	11255204	80	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	10014213	39	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	11214806	40	nicht erforderlich
Caelo	Kamillenblüten	12294804	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	09286307	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	12183008	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132115	39	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132107	40	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132115	30	1404400
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	10237705	50	nicht erforderlich
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	zu erfassen
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	14087106	60	zu erfassen
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	1404398
Caelo	Kardamomfrüchte	11309107	40	nicht erforderlich
Caelo	Kardamomfrüchte	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Kardamomfrüchte	13260504	40	nicht erforderlich
Caelo	Kardamomfrüchte	10285713	40	nicht erforderlich
Caelo	Kardamomfrüchte,...	13026104	40	1405002
Caelo	Kardamomfrüchte,...	11247103	40	nicht erforderlich
Caelo	Kiefernsporen,...	11164708	60	nicht erforderlich
Caelo	Kiefernsporen,...	13256105	40	nicht erforderlich
Caelo	Klatschmohnblüte...	12008104	40	nicht erforderlich
Caelo	Klettenwurzel, g...	11100801	40	nicht erforderlich
Caelo	Klettenwurzel, g...	82227239	80	F 2009 001 060
Caelo	Kolloidales Silb...	173615	40	20180312*
Caelo	Königskerzenblüten	11366403	40	nicht erforderlich
Caelo	Königskerzenblüt...	91937409	70	F 2009 001 021
Caelo	Königskerzenblüt...	11233402	60	nicht erforderlich
Caelo	Koriander	12080904	40	zu erfassen
Caelo	Koriander	16010212	60	AR-17-FG-015965-01
Caelo	Koriander	11088402	40	AR-12-FG-008489-01
Caelo	Koriander	13299403	40	1412548
Caelo	Koriander	11088402	40	nicht erforderlich
Caelo	Kornblumenblüten...	10291105	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten...	10291110	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten...	13241902	60	AR-15-FG-005838-01
Caelo	Krauseminzblätte...	12133906	40	nicht erforderlich
Caelo	Krauseminzblätte...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Kreuzkümmel	11378308	40	nicht erforderlich
Caelo	Kubeben	11081903	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	11003217	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	13306006	60	AR-16-FG-000540-03
Caelo	Kümmel	09267815	40	AR-12-FG-007975-01
Caelo	Kümmel	09267825	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	13397104	40	AR-15-FG-001526-01
Caelo	Kümmel	09267816	50	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	13397104	60	AR-15-FG-001527-01
Caelo	Kümmel	09267814	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	15097115	60	AR-17-FG-006649-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kümmel	11003201	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel	09334905	80	AR-12-FG-002707-01
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116904	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel, zerstoßen	16073201	60	AR-17-FG-006648-01
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116901	40	1403469
Caelo	Kümmel, zerstoßen	13367101	40	nicht erforderlich
Caelo	Kümmel, zerstoßen	14358801	60	AR-15-FG-014914-01
Caelo	Künstliches Emse...	181633	40	20180621*
Caelo	Kupfer-(II)-sulf...	162409	40	20160825*
Caelo	Kupfer-(II)-sulf...	08258803	40	nicht erforderlich
Caelo	Kürbiskerne, ges...	12249002	40	1404542
Caelo	Kürbiskerne, ges...	12249006	40	nicht erforderlich
Caelo	Lapachorinde, ge...	11154503	40	1403811
Caelo	Lapachorinde, ge...	12239305	40	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	30	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	14190702	60	nicht erforderlich
Caelo	Lärchenschwamm	13130602	48	1405003
Caelo	Lärchenschwamm	14190706	60	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelblüten	13336005	40	beim Lieferant
Caelo	Lavendelblüten	12088003	60	nicht erforderlich
Caelo	Lavendelblüten	10144302	40	AR-12-FG-003625-01
Caelo	Lavendelblüten	11327903	40	nicht erforderlich
Caelo	Leberblümchenkra...	11254605	40	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	91729389	70	F 2010 000 069
Caelo	Leinsamen	12092102	60	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	13296703	40	nicht erforderlich
Caelo	Leinsamen	12186902	60	zu erfassen
Caelo	Leinsamen	13412801	40	nicht erforderlich
Caelo	Liebstöckelwurze...	10249312	30	nicht erforderlich
Caelo	Liebstöckelwurze...	11181609	40	nicht erforderlich
Caelo	Lindenblüten, ge...	91680399	70	F 2009 001 020
Caelo	Lindenblüten, ge...	11086305	55	nicht erforderlich
Caelo	Lorbeerblätter	11223609	40	nicht erforderlich
Caelo	Lorbeerblätter	11223607	40	nicht erforderlich
Caelo	Lorbeerblätter	12299103	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnkraut m...	11030305	40	AR-12-FG-008590-01
Caelo	Löwenzahnkraut m...	10121614	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnkraut m...	07341702	120	F 2009 001 050
Caelo	Löwenzahnkraut o...	11217109	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnkraut o...	11217109	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	10024710	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	13329701	40	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	10024714	50	nicht erforderlich
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	12363102	40	1403708
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	13329708	40	1411089
Caelo	Lungenkraut, ges...	11021701	40	nicht erforderlich
Caelo	Mädesüßblüten, g...	12275701	40	nicht erforderlich
Caelo	Mädesüßblüten, g...	08223003	70	F 2010 000 047
Caelo	Mädesüßkraut, ge...	09171501	80	F 2009 001 054
Caelo	Magnesiumchlorid...	11032304	50	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumchlorid...	11218705	40	AR-12-FG-007022-01
Caelo	Magnesiumchlorid...	11345606	40	AR-13-FG-005982-01
Caelo	Magnesiumchlorid...	10043911	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumchlorid...	11032316	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumhydroge...	12181911	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumhydroxid	16253301	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumoxid, l...	180818	37	20180322*
Caelo	Magnesiumsulfat-...	09246402	40	nicht erforderlich
Caelo	Magnesiumsulfat-...	11231006	40	AR-12-FG-007046-01
Caelo	Magnesiumsulfat-...	13340814	60	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Maisgriffel, ges...	10325902	40	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges...	10325906	40	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges...	13381501	40	nicht erforderlich
Caelo	Maisgriffel, ges...	09074201	70	F 2009 001 078
Caelo	Majorankraut, ge...	90319439	70	F 2009 001 052
Caelo	Malvenblätter, g...	10054507	40	beim Lieferant
Caelo	Malvenblätter, g...	12153403	40	nicht erforderlich
Caelo	Malvenblätter, g...	10290507	50	nicht erforderlich
Caelo	Malvenblüten, ge...	09311103	69	F 2010 000 045
Caelo	Malvenblüten, ge...	09311103	50	nicht erforderlich
Caelo	Malvenblüten, ge...	12187405	40	nicht erforderlich
Caelo	Mangansulfat-Mon...	91547399	40	AR-13-FG-000299-01
Caelo	Manna, gepulvert	14001401	40	nicht erforderlich
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	40	1403534
Caelo	Manna, gepulvert	11003608	40	nicht erforderlich
Caelo	Manna, geschn.	13127007	40	zu erfassen
Caelo	Manna, geschn.	11308907	60	zu erfassen
Caelo	Manna, geschn.	82063319	80	F 2010 000 064
Caelo	Mariendistelfrü...	11126703	40	nicht erforderlich
Caelo	Mariendistelfrü...	13342002	40	beim Lieferant
Caelo	Mariendistelfrü...	90494349	70	F 2009 001 039
Caelo	Mariendistelfrü...	10270610	40	nicht erforderlich
Caelo	Mariendistelkrau...	10326301	40	nicht erforderlich
Caelo	Mariendistelkrau...	10365601	40	nicht erforderlich
Caelo	Mariendistelkrau...	10315902	40	AR-12-FG-008389-01
Caelo	Mariendistelkrau...	10365601	40	nicht erforderlich
Caelo	Mateblätter, ges...	11091707	40	nicht erforderlich
Caelo	Mateblätter, ges...	10126408	40	nicht erforderlich
Caelo	Mateblätter, ges...	11091707	40	nicht erforderlich
Caelo	Mateblätter, ges...	13118004	40	nicht erforderlich
Caelo	Medizinische Kohle	181885	30	20180813*
Caelo	Meisterwurzwurze...	12101804	60	nicht erforderlich
Caelo	Meisterwurzwurze...	12101801	40	nicht erforderlich
Caelo	Meisterwurzwurze...	13341204	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,...	12032318	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,...	10310911	30	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,...	13214713	40	nicht erforderlich
Caelo	Melissenblätter,...	90984399	100	F 2009 001 023
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	20	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	11043910	40	nicht erforderlich
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	20	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	16135309	40	1917R-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	15244715	20	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochl...	16135309	40	1917R-02949
Caelo	Methylrosanilini...	12276308	40	1509299
Caelo	Metoclopramidhyd...	14193102	60	AR-15-FG-002889-01
Caelo	Metoclopramidhyd...	14193102	60	nicht erforderlich
Caelo	Metoclopramidhyd...	15421101	40	nicht erforderlich
Caelo	Metoclopramidhyd...	15421102	40	nicht erforderlich
Caelo	Midazolamhydroch...	15224611	40	1917S-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	20	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	20	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224602	20	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	15224611	30	1917S-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	11184701	40	nicht erforderlich
Caelo	Mistelkraut, ges...	08189101	70	F 2009 001 056
Caelo	Mistelkraut, ges...	11294003	40	nicht erforderlich
Caelo	Molekulardestill...	11160012	40	nicht erforderlich
Caelo	Mönchspfefferfrü...	12274003	40	1501649
Caelo	Mönchspfefferfrü...	13193401	40	AR-15-FG-006453-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mönchspfefferfrü. ...	15318705	60	zu erfassen
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	15439404	20	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	13349505	20	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	15439404	20	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	13125207	20	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo. ...	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinsulfat	11333103	20	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	60	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	20	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	20	1416Q-07776
Caelo	Muskatblüte, gep. ...	13132201	40	nicht erforderlich
Caelo	Muskatblüte, gep. ...	13132204	40	zu erfassen
Caelo	Muskatblüte, gep. ...	14256901	60	nicht erforderlich
Caelo	Muskatblüte, gep. ...	14256901	60	zu erfassen
Caelo	Muskatnüsse	12067304	40	nicht erforderlich
Caelo	Muskatnüsse	13266002	40	nicht erforderlich
Caelo	Muskatnuß, gepul. ...	10085809	50	zu erfassen
Caelo	Muskatnuß, gepul. ...	13097204	40	1403540
Caelo	Myrrhe	12269901	40	1403470
Caelo	Myrrhe	13108701	40	AR-15-FG-000946-01
Caelo	Myrrhe	10057904	40	zu erfassen
Caelo	Myrrhe	11277111	60	1403081
Caelo	Natriumbromid	10345710	40	AR-13-FG-002996-01
Caelo	Natriumbromid	171191	30	20170510*
Caelo	Natriumcarbonat-...	173613	40	20180115*
Caelo	Natriumcarbonat-...	10188901	40	AR-13-FG-000310-01
Caelo	Natriumcarbonat-...	16310205	30	nicht erforderlich
Caelo	Natriumdihydroge. ...	12198506	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumhydrogenc. ...	90962189	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumiodid	161701	40	20160706*
Caelo	Natriummonohydro. ...	08300209	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriummonohydro. ...	12109002	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriummonohydro. ...	10135302	36	nicht erforderlich
Caelo	Natriumnitrat	11045910	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumnitrit	171360	40	20170522*
Caelo	Natriumperborat,...	11158903	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumsulfat-De. ...	10044007	40	nicht erforderlich
Caelo	Natriumsulfat-De. ...	11012210	40	nicht erforderlich
Caelo	Odermennigkraut,...	10325505	45	nicht erforderlich
Caelo	Odermennigkraut,...	11374004	40	nicht erforderlich
Caelo	Odermennigkraut,...	09300101	40	nicht erforderlich
Caelo	Ölbaumblätter	11270106	40	nicht erforderlich
Caelo	Ölbaumblätter	12316808	60	AR-15-FG-001051-01
Caelo	Orthosiphonblätt. ...	12225702	40	nicht erforderlich
Caelo	Orthosiphonblätt. ...	13258805	40	nicht erforderlich
Caelo	Orthosiphonblätt. ...	10184709	40	AR-12-FG-008079-01
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	12268914	20	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	12268913	20	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	12268914	20	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	09190426	40	nicht erforderlich
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	12268913	20	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	12034515	20	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl. ...	12268908	20	0914E-07734
Caelo	Pappelknospen	12027505	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pappelknospen	12027502	40	nicht erforderlich
Caelo	Passionsblumenkr...	10079510	40	nicht erforderlich
Caelo	Petersilienfrüchte	11157810	40	zu erfassen
Caelo	Petersilienkraut...	10269904	40	nicht erforderlich
Caelo	Petersilienkraut...	10269904	40	nicht erforderlich
Caelo	Petersilienwurze...	12080301	40	nicht erforderlich
Caelo	Petersilienwurze...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Petersilienwurze...	10134905	50	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	10199902	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	11294401	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	91321429	140	F 2010 000 049
Caelo	Pfefferminzblätt...	11294411	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	13288303	40	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	12321503	130	nicht erforderlich
Caelo	Pfefferminzblätt...	11347607	40	nicht erforderlich
Caelo	Phenobarbital	12173202	20	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	11045503	40	nicht erforderlich
Caelo	Phenol	11163809	50	nicht erforderlich
Caelo	Piment, gepulver...	12042703	40	nicht erforderlich
Caelo	Podophyllumharz ...	09315906	50	nicht erforderlich
Caelo	Podophyllumharz ...	12287810	40	1405242
Caelo	Pomeranzenblüten...	11049211	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	12266703	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	12266605	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	11049201	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	11049306	75	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	11049212	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenblüten...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenschale...	12067402	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenschale...	12067405	40	nicht erforderlich
Caelo	Pomeranzenschale...	12067402	40	nicht erforderlich
Caelo	Preiselbeerblätt...	11334302	40	nicht erforderlich
Caelo	Preiselbeerblätt...	11334302	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	40	nicht erforderlich
Caelo	Propolis-Trocken...	11124120	40	1403460
Caelo	Queckenwurzelsto...	10049612	50	nicht erforderlich
Caelo	Queckenwurzelsto...	10049607	50	nicht erforderlich
Caelo	Queckenwurzelsto...	12186702	40	nicht erforderlich
Caelo	Queckenwurzelsto...	10049612	40	nicht erforderlich
Caelo	Quendelkraut, ge...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Quendelkraut, ge...	11031204	39	AR-13-FG-000087-01
Caelo	Quendelkraut, ge...	11031207	40	nicht erforderlich
Caelo	Rautenkraut, ges...	09336805	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel...	11043818	60	1403280
Caelo	Rhabarberwurzel...	16009901	26	9886
Caelo	Rhabarberwurzel...	10162405	50	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel...	11057818	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel...	11057818	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel...	09213604	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel...	12211906	40	nicht erforderlich
Caelo	Rhabarberwurzel...	13235213	40	nicht erforderlich
Caelo	Rifampicin	152446	40	20150831*
Caelo	Rifaximin	161053	60	20160607*
Caelo	Ringelblumenblüten	11221404	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenblüt...	10118307	50	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenblüt...	11187605	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenblüt...	09157609	40	nicht erforderlich
Caelo	Ringelblumenblüt...	11187605	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosenblüten	11299204	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Rosenblütenblätt...	09184902	70	F 2010 000 046
Caelo	Rosenblütenblätt...	11304912	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblätter,...	09144202	80	F 2010 000 051
Caelo	Rosmarinblätter,...	10139805	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblätter,...	14159601	60	nicht erforderlich
Caelo	Rosmarinblätter,...	11193408	40	nicht erforderlich
Caelo	Rosskastanienblä...	83418159	70	F 2010 000 048
Caelo	Rosskastanienblä...	11063503	40	nicht erforderlich
Caelo	Roter Ton, gepul...	12093503	40	beim Lieferant
Caelo	Ruhrkrautblüten,...	10244407	40	nicht erforderlich
Caelo	Ruhrkrautblüten,...	11293101	40	nicht erforderlich
Caelo	Ruhrkrautblüten,...	10024611	40	AR-12-FG-008692-01
Caelo	Ruprechtskraut, ...	10008504	40	nicht erforderlich
Caelo	Safran (Gewürz)	11293404	40	nicht erforderlich
Caelo	Safran in Fäden	10184819	40	nicht erforderlich
Caelo	Salbeiblätter, g...	83091439	80	F 2009 001 026
Caelo	Salbeiblätter, g...	11347503	40	nicht erforderlich
Caelo	Salbeiblätter, g...	11056104	40	nicht erforderlich
Caelo	Sarsaparille, ge...	10230402	60	nicht erforderlich
Caelo	Sauerampferkraut...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	60	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	11058309	40	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	14057312	60	1508391
Caelo	Sauerkirschensti...	10367016	40	1402576
Caelo	Sauerkirschensti...	12042302	40	1503570
Caelo	Schachtelhalmkra...	11076307	40	nicht erforderlich
Caelo	Schachtelhalmkra...	91234289	70	F 2009 001 048
Caelo	Schachtelhalmkra...	10375515	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenblüte...	12267703	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenblüte...	11106409	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenblüte...	11106405	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11280505	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11280505	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11280503	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11218402	40	AR-12-FG-008545-01
Caelo	Schafgarbenkraut...	10076901	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11092902	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11092911	40	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11280505	80	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11218403	80	nicht erforderlich
Caelo	Schafgarbenkraut...	11092910	50	nicht erforderlich
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenb...	11206806	100	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenb...	82709399	89	F 2009 001 018
Caelo	Schlüsselblumenb...	11268002	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenb...	10072509	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenw...	10382013	40	nicht erforderlich
Caelo	Schlüsselblumenw...	12064506	40	nicht erforderlich
Caelo	Schöllkraut, ges...	13774	80	beim Lieferant
Caelo	Schwarze Johanni...	09373908	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Johanni...	12168804	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189303	40	1403472
Caelo	Schwarze Senfsamen	15120405	60	AR-17-FG-007964-01
Caelo	Schwarze Senfsamen	11124307	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	12350204	80	1403711
Caelo	Schwarze Senfsam...	12009703	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	10064103	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	12009703	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarze Senfsam...	13358304	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Schwarze Senfsam. . .	16051807	60	9887
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221114	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193906	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192311	40	1403490
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193905	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121913	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzkümmelsamen	161157	60	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	40	nicht erforderlich
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	40	1403495
Caelo	Schweres basisch. . .	11052805	40	nicht erforderlich
Caelo	Schweres basisch. . .	10290208	40	nicht erforderlich
Caelo	Schweres basisch. . .	182282	40	20180906*
Caelo	Selleriewurzel, . . .	10270002	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß	13064301	40	zu erfassen
Caelo	Senfsamen, weiß	13380501	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß	12361002	40	1403473
Caelo	Senfsamen, weiß, . . .	12375705	40	nicht erforderlich
Caelo	Senfsamen, weiß, . . .	12349601	60	1403281
Caelo	Sennesblätter, g. . .	12369908	40	1408079
Caelo	Sennesblätter, g. . .	11193307	120	zu erfassen
Caelo	Sennesblätter, g. . .	90431299	80	F 2010 000 052
Caelo	Sennesblätter, g. . .	12273106	40	nicht erforderlich
Caelo	Sesamsamen	12310205	40	1403406
Caelo	Sesamsamen	12125201	40	zu erfassen
Caelo	Siam-Benzoe	12321312	40	zu erfassen
Caelo	Siam-Benzoe	12321314	40	nicht erforderlich
Caelo	Silbernitrat	11027007	21	nicht erforderlich
Caelo	Silbernitrat	181276	1	20180716*
Caelo	Siliciumdioxid	181124	40	20180424*
Caelo	Spargelwurzelsto. . .	10299010	40	zu erfassen
Caelo	Spargelwurzelsto. . .	10299012	30	zu erfassen
Caelo	Spitzwegerichblä. . .	82678059	60	F 2009 001 024
Caelo	Spitzwegerichblä. . .	09297505	40	nicht erforderlich
Caelo	Spitzwegerichblä. . .	10315703	40	nicht erforderlich
Caelo	Spitzwegerichblä. . .	10315701	50	nicht erforderlich
Caelo	Spitzwegerichblä. . .	12362902	40	nicht erforderlich
Caelo	Spitzwegerichblä. . .	10328701	40	nicht erforderlich
Caelo	Steinklee Kraut, . . .	83011399	70	F 2010 000 062
Caelo	Sternanis	83439329	70	F 2009 001 038
Caelo	Sternanis	11314104	40	nicht erforderlich
Caelo	Sternanis, geschn.	12226301	60	zu erfassen
Caelo	Sternanis, geschn.	15329302	60	AR-16-FG-004770-01
Caelo	Sternanis, geschn.	13041401	40	1403709
Caelo	Stiefmütterchenk. . .	10291007	60	nicht erforderlich
Caelo	Stockrosenblüten. . .	82462399	70	F 2009 001 017
Caelo	Stockrosenblüten. . .	10244508	60	nicht erforderlich
Caelo	Sulfamerazin	10218403	40	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, g. . .	90659329	70	F 2009 001 062
Caelo	Süßholzwurzel, g. . .	11351911	40	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, g. . .	12227101	40	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, g. . .	12227106	40	nicht erforderlich
Caelo	Süßholzwurzel, g. . .	11002811	40	AR-13-FG-000112-01
Caelo	Süßholzwurzel, u. . .	12267103	40	nicht erforderlich
Caelo	Taigawurzel, ges. . .	10381814	40	nicht erforderlich
Caelo	Taigawurzel, ges. . .	09035506	50	nicht erforderlich
Caelo	Taigawurzel, ges. . .	10381814	30	nicht erforderlich
Caelo	Talkum	10148813	40	nicht erforderlich
Caelo	Talkum	11318312	120	1405338
Caelo	Tang, geschn.	15418801	60	AR-17-FG-007505-01
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	AR-15-FG-007678-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tang, geschn.	11351105	40	zu erfassen
Caelo	Taubnesselblüten	80213149	70	F 2009 001 016
Caelo	Taubnesselblüten	11371604	40	nicht erforderlich
Caelo	Taubnesselkraut ...	11010607	40	nicht erforderlich
Caelo	Tausendgüldenkra. ...	11097602	40	nicht erforderlich
Caelo	Tausendgüldenkra. ...	91233419	80	F 2009 001 045
Caelo	Teufelskrallenwu. ...	13298202	40	nicht erforderlich
Caelo	Teufelskrallenwu. ...	12031806	40	nicht erforderlich
Caelo	Teufelskrallenwu. ...	80278288	70	F 2010 000 065
Caelo	Theriak, gepulvert	11082412	40	zu erfassen
Caelo	Theriak, gepulvert	10191904	50	nicht erforderlich
Caelo	Theriak, gepulvert	13407301	40	1410336
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	40	1405122
Caelo	Thiomersal	172173	30	20170919*
Caelo	Thymian, gerebelt	09016402	90	F 2009 001 057
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	60	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne. ...	10052013	39	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne. ...	11154404	40	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne. ...	13395106	40	nicht erforderlich
Caelo	Tinnevelly-Senne. ...	12267605	40	nicht erforderlich
Caelo	Tonkabohnen	12105101	40	nicht erforderlich
Caelo	Tonkabohnen	12145101	40	nicht erforderlich
Caelo	Tormentillwurzel. ...	12040708	40	1403487
Caelo	Tormentillwurzel. ...	14360103	60	1606520
Caelo	Tormentillwurzel. ...	12013103	40	1403048
Caelo	Tormentillwurzel. ...	12040715	40	1403710
Caelo	Tormentillwurzel. ...	11102003	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel. ...	13220502	40	1403049
Caelo	Tormentillwurzel. ...	11102003	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel. ...	10111704	50	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel. ...	10290903	50	nicht erforderlich
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	60	AR-17-FG-007533-01
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	60	1507149
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	60	nicht erforderlich
Caelo	Tragant, gepulvert	15379906	60	nicht erforderlich
Caelo	Tragant, gepulvert	09105901	30	nicht erforderlich
Caelo	Tribromphenolbis. ...	18144202	10	nicht erforderlich
Caelo	Trichloressigsäure	81332099	20	nicht erforderlich
Caelo	Trichloressigsäure	11294306	40	AR-12-FG-004440-01
Caelo	Trockenperlen Ca. ...	12382203	40	beim Lieferant
Caelo	Trockenperlen Ca. ...	11005804	40	beim Lieferant
Caelo	Ulmenrinde, gesc. ...	10347205	60	nicht erforderlich
Caelo	Ulmenrinde, gesc. ...	10347205	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenkraut, g. ...	13232103	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenkraut, g. ...	13038703	40	1403481
Caelo	Veilchenkraut, g. ...	10292002	40	zu erfassen
Caelo	Veilchenkraut, g. ...	08061209	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenwurzel	12206701	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenwurzel	11026702	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenwurzel	12206802	40	nicht erforderlich
Caelo	Veilchenwurzel	11026705	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelknöterichkr. ...	14079304	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelknöterichkr. ...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelknöterichkr. ...	11369702	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelknöterichkr. ...	11369301	40	nicht erforderlich
Caelo	Vogelmierenkraut. ...	13040502	40	1403482
Caelo	Vogelmierenkraut. ...	13254411	40	1412550
Caelo	Vogelmierenkraut. ...	10359112	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren	10311601	50	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren	12028609	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wacholderbeeren	13267210	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren,...	05031207	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren,...	12113701	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren,...	13367302	40	nicht erforderlich
Caelo	Wacholderbeeren,...	12278903	40	1405296
Caelo	Waldmeisterkraut...	10375812	30	nicht erforderlich
Caelo	Waldmeisterkraut...	91789309	70	F 2010 000 058
Caelo	Walnussblätter, ...	10050403	50	nicht erforderlich
Caelo	Walnussblätter, ...	10050402	40	nicht erforderlich
Caelo	Walnussblätter, ...	11103007	40	1403091
Caelo	Walnussschalen, ...	09269501	40	nicht erforderlich
Caelo	Walnussschalen, ...	11325603	40	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartekraut, g...	12034303	100	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartekraut, g...	12034303	40	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartekraut, g...	12354302	100	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartekraut, g...	09355304	40	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartewurzel, ...	11374504	40	nicht erforderlich
Caelo	Wegwartewurzel, ...	11081805	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenrinde, ges...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenrinde, ges...	11073210	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenrinde, ges...	12185204	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	13355904	60	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	10326106	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	09378909	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	10326106	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	10326104	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	73390419	70	F 2009 001 046
Caelo	Weidenröschenkra...	11347311	40	nicht erforderlich
Caelo	Weidenröschenkra...	91115419	70	F 2009 001 047
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	10054608	40	nicht erforderlich
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	40	1402495
Caelo	Weihrauch-Granulat	100546	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter ...	13276706	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter ...	10273513	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter ...	10273515	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter ...	09363904	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblätter ...	10273507	40	AR-12-FG-008080-01
Caelo	Weißdornblätter ...	10377902	50	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblüten	10157201	80	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblüten	10157201	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornblüten	13010403	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornfrüchte	11183010	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornfrüchte	11278205	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornfrüchte	11183003	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißdornfrüchte	11278203	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	12294905	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Pfeffer	12294902	40	1403488
Caelo	Weißer Pfeffer	14010703	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Ton	11350124	40	nicht erforderlich
Caelo	Weißer Ton	82043269	40	beim Lieferant
Caelo	Wermutkraut, ges...	09017102	70	F 2010 000 056
Caelo	Wermutkraut, ges...	11285811	40	nicht erforderlich
Caelo	Wermutkraut, ges...	12355801	40	nicht erforderlich
Caelo	Wundkleeblüten, ...	10249206	40	nicht erforderlich
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11040908	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, gepul...	12242806	40	1403083
Caelo	Zimtrinde, gepul...	12242810	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zimtrinde, geschn.	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11221004	40	AR-12-FG-008664-01
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16114401	60	1704441
Caelo	Zimtrinde, geschn.	14175010	60	1505349
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13241807	40	nicht erforderlich
Caelo	Zimtrinde, Stangen	11247009	40	AR-12-FG-008665-01
Caelo	Zinkchlorid	11345504	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid	14038101	16	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid-Talkum-...	10192202	40	nicht erforderlich
Caelo	Zinkoxid-Talkum-...	181487	10	20180702*
Caelo	Zinksulfat-Hepta...	11095602	40	AR-13-FG-006298-01
Caelo	Zinksulfat-Hepta...	12257802	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronengras, ge...	11301503	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenschalen,...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenschalen,...	12217402	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenverbenen...	12137503	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitronenverbenen...	12137505	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	13165501	40	zu erfassen
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	12344601	40	1403489
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	14249001	60	nicht erforderlich
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	12125301	40	nicht erforderlich
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	82557319	80	F 2009 001 076
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	11091603	40	nicht erforderlich
Carotech	Tocomax 15%	100912	40	beim Lieferant
Carotech	Tocomax 20%	A3_200003_1/5	40	nicht erforderlich
Denk	Calciumaspartat	N09814	40	nicht erforderlich
Denk	s-Adenosylmethio...	S1S1104B	20	beim Lieferant
DKSH Switzerl...	Kreatin	921831	30	zu erfassen
Dr. Behr	Chlorellapulver	WE11070078	40	zu erfassen
Dr. Behr	Chromhefe 0,2%	WE-11040062	40	nicht erforderlich
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	20	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	1520081202	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	20	beim Lieferant
Dr. Behr	Quercetin	WE-13030084-02	40	nicht erforderlich
Dr. Behr	Rotkleextrakt 2...	WE12030050-02	40	zu erfassen
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE12040018-01	40	nicht erforderlich
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE14020005-05	40	zu erfassen
El Compra	Chlorellapulver	WE13010018-01	40	zu erfassen
Euro OTC	Alanin	1710009	40	20171018*
Euro OTC	Alanin	1601033-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Aluminiumchlorid...	1106017-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Aluminiumchlorid...	1109025-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1209013-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Bentonit	2903008-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Calciumcarbonat,...	1611008-01	20	nicht erforderlich
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1303028-01	40	1403474
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-02	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Curcuma-Extrakt ...	L1107001	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Curcuma-Extrakt ...	L1107001	40	zu erfassen
Euro OTC	Curcuma-Extrakt ...	L1408013	60	nicht erforderlich
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	40	1405612
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1503016-01	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Eisen(II)-gluconat	1805025	40	20180604*
Euro OTC	Indisches Weihra...	1104005.01	40	AR-12-FG-008694-01
Euro OTC	Indisches Weihra...	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihra...	1308020-01	60	8958

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Indisches Weihra...	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihra...	1104005-01	40	zu erfassen
Euro OTC	Indisches Weihra...	1611023-01	60	9889
Euro OTC	Kaliumacetat	1112007	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumhydrogenca...	1805027-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumhydrogenca...	1004019-01	70	beim Lieferant
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	9757
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Kaliumpermanganat	1708016-02	20	nicht erforderlich
Euro OTC	Kupferorotat-Dih...	2106001Z-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Kupferorotat-Dih...	2106001Z-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1708023	40	20170907*
Euro OTC	Magnesiumcarbona...	1711011-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumcarbona...	2910023	40	beim Lieferant
Euro OTC	Magnesiumchlorid...	1802023-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumoxid, l...	1109031	30	beim Lieferant
Euro OTC	Magnesiumsulfat-...	1109023-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Magnesiumsulfat-...	1202017-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumtrisili...	1608024-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Magnesiumtrisili...	1012032-01	40	AR-13-FG-002912-01
Euro OTC	Natriumcalciumed...	1705029	40	20170626*
Euro OTC	Natriumcalciumed...	1807024	40	20180725*
Euro OTC	Natriumdihydroge...	1202015-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumhydrogenc...	1807021-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L1305049-01	60	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L2809007V-02	40	AR-13-FG-002915-01
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L1305049-01	45	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumsulfat, w...	1801046-01	2	nicht erforderlich
Euro OTC	Natriumsulfat-De...	1708012-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Ropivacainhydroc...	1707006	40	20171013*
Euro OTC	Schweres Magnesi...	1205012-01	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Schweres Magnesi...	zu erfassen	27	AR-12-FG-008488-01
Euro OTC	Schweres Magnesi...	1709011-02	10	nicht erforderlich
Euro OTC	Selendisulfid	1411011-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Siliciumdioxid	1101027-01	40	beim Lieferant
Euro OTC	Teufelskrallenwu...	1210003-02	40	1707472
Euro OTC	Teufelskrallenwu...	1210003-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Teufelskrallenwu...	1210003-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	40	1402298
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1009031-01	50	beim Lieferant
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	13050005-02	40	nicht erforderlich
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	1203014-01	40	1407431
Euro OTC	Zinkorotat-Dihyd...	1203014-01	40	nicht erforderlich
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	12H08-N03	40	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	14A22-B05-291560	60	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	16H23-B98-325052	40	nicht erforderlich
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	40	1402308
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	60	1608169
Fagron	5-Fluorouracil	16D01-U05/3-327376	40	nicht erforderlich
Fagron	5-Fluorouracil	09D28-N12	40	nicht erforderlich
Fagron	8-Chinolinolsulf...	12H21-N08	40	nicht erforderlich
Fagron	8-Chinolinolsulf...	10F01-N15	40	AR-12-FG-009377-01
Fagron	Aluminiumchlorid...	12I27-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Aluminiumkaliums...	10B01-N10	40	AR-12-FG-007570-01
Fagron	Aluminiumkaliums...	12F25-N11	40	nicht erforderlich
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	20	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	20	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	20	1316Q-03361

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	20	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	20	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	20	0814I-07775
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	40	1402684
Fagron	Betainhydrochlorid	12A03-N08	40	nicht erforderlich
Fagron	Betamethason-17-...	17F12-B10-34942	40	nicht erforderlich
Fagron	Betamethason-17-...	11G07IH	40	beim Lieferant
Fagron	Betamethason-17-...	11F22-N03	40	AR-13-FG-002911-01
Fagron	Betamethason-17-...	11I15-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	11A10-N10	40	nicht erforderlich
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	60	nicht erforderlich
Fagron	Calciumhydroxid	10L15-N07	30	nicht erforderlich
Fagron	Calciumhydroxid	13E22-N07	20	nicht erforderlich
Fagron	Chlorobutanol-He...	14A06-B31-290310	60	1412458
Fagron	Cinchocainhydroc...	13G24-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Cinchocainhydroc...	12F25-N10	40	1401148
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	40	1402306
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	40	nicht erforderlich
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	40	nicht erforderlich
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	60	AR-16-FG-008930-01
Fagron	Clobetasol-17-pr...	13E16-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G15-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	20	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G28-N11	80	nicht erforderlich
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	40	0814I-01280
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	60	0814I-01280
Fagron	Codeinphosphat-H...	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	20	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	20	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-H...	15F09-B02-310520	20	1316Q-01279
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	40	1403477
Fagron	Coffeincitrat	11F21-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	nicht erforderlich
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	60	nicht erforderlich
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	40	nicht erforderlich
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	60	AR-16-FG-004648-01
Fagron	Dexamethason 1:1...	11G08-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamethason 1:1...	18C13-B06-348239	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	20	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	20	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	20	1316Q-03582
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	20	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	14K26-B04-306298	20	1516I-03065
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-327805	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	AR-16-FG-011359-01
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	40	nicht erforderlich
Fagron	Econazolnitrat	12H08-N02	40	1312442
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	nicht erforderlich
Fagron	Enalaprilmaleat	17J18-B03-347278	40	nicht erforderlich
Fagron	Enalaprilmaleat	16K14-B02-336220	40	1801425
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	60	1410436
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	60	nicht erforderlich
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	20	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	20	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	4511E-07449	80	beim Lieferant
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	20	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	20	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	20	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	11/19-N07	40	beim Lieferant
Fagron	Fuchsin	11A05-N08	40	AR-12-FG-002852-01
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	20	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	20	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydr...	13I25-N05	20	1516I-01334
Fagron	Indigocarmin	12C16-N04	40	1509365
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	40	1601099
Fagron	Kupferorotat-Dih...	CH-565313	40	zu erfassen
Fagron	Kupferorotat-Dih...	09F15-N01	40	zu erfassen
Fagron	Lithiumcarbonat	08J06-N05	30	nicht erforderlich
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14J17-B01-309247	60	nicht erforderlich
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14J17-B01-309247	60	AR-16-FG-011486-01
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	14C11-B01-296014	60	nicht erforderlich
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	12A19-N02	40	AR-13-FG-008919-01
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	20	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	20	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochl...	15E29-B02-313098	20	1516B-02949
Fagron	Methylrosanilini...	10A11-N12	40	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilini...	12D19-N01	40	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilini...	13G03-N11	40	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilini...	13H28-N03	60	nicht erforderlich
Fagron	Methylrosanilini...	13H28-N03	60	AR-15-FG-004742-01
Fagron	Methylrosanilini...	12D19-N01	40	1402202
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	40	1917Q-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	20	1516A-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	20	1516A-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	20	0914E-07393
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	30	1917Q-07393
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	20	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	15J07-B01-320717	30	1917Q-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	11F20-N01	80	beim Lieferant
Fagron	Midazolamhydroch...	14L23-B04-300245	20	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	20	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	15J07-B01-320717	40	1917Q-03538
Fagron	Midazolamhydroch...	15H04-B03-314396	30	1917R-03538
Fagron	Morphinhydrochlo...	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	20	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	20	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlo...	15I09-B08-312694	20	1416Q-01879
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	20	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99-297091	60	nicht erforderlich
Fagron	Natriumalginat	11K17-N12	40	AR-13-FG-002913-01
Fagron	Natriumhydroxid ...	12E02-N15	80	nicht erforderlich
Fagron	Natriummonohydro...	11E02-N14	40	nicht erforderlich
Fagron	Natriummonohydro...	09K02-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Natriumthiosulfa...	11612-N16	40	AR-13-FG-005752-01
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	AR-16-FG-003763-01
Fagron	Nitrofurantoin	11K-21-N23	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	40	nicht erforderlich
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	1401461
Fagron	Nitrofurantoin	11I07-N11	40	nicht erforderlich
Fagron	Noscapinhydrochl...	12D04-B04-284297	40	nicht erforderlich
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	20	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	20	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Fagron	Prednisolon 1:10...	09107-N09	40	nicht erforderlich
Fagron	Prednisolon 1:10...	16F09-B04-341023	40	nicht erforderlich
Fagron	Prednisolon 1:10...	11L13-N06	40	AR-13-FG-000835-01
Fagron	Rutosid-Trihydrat	11I20-N02	40	AR-13-FG-000836-01
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06-295483	60	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	1801521
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	11L21-N10	40	AR-13-FG-001850-01
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	17I21-B02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	60	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	40	nicht erforderlich
Fagron	Schweres basisch...	11C10-N06	40	AR-13-FG-008124-01
Fagron	Silbereiweiß	10F01-N13	50	nicht erforderlich
Fagron	Silbereiweiß-Ace...	18000970	40	nicht erforderlich
Fagron	Thiaminnitrat	15A30-B06-309069	60	AR-16-FG-005855-01
Fagron	Thiomersal	11K01-N03	40	1401417
Fagron	Triamcinolonacet...	08K26-N05	40	beim Lieferant
Fagron	Zinkorotat-Dihyd...	13J08-N05	40	nicht erforderlich
Fagron	Zinkorotat-Dihyd...	11K16-N10	40	nicht erforderlich
Galke	Boldoblätter, ge...	19855	40	nicht erforderlich
Galke	Brennnesselblätt...	21238	40	beim Lieferant
Galke	Brennnesselsamen	21186	40	zu erfassen
Galke	Brombeerblätter...	18060	40	nicht erforderlich
Galke	Diptamwurzel, ge...	17805	40	nicht erforderlich
Galke	Eberraute, geschn.	21340	40	nicht erforderlich
Galke	Eibischwurzel, g...	14073	40	nicht erforderlich
Galke	Gänsefingerkraut...	22840	40	nicht erforderlich
Galke	Kalmuswurzelstoc...	19657	40	nicht erforderlich
Galke	Kamillenblüten	22684	40	nicht erforderlich
Galke	Mateblätter, ges...	21684	40	beim Lieferant
Galke	Melissenblätter...	22218	40	beim Lieferant
Galke	Pfefferminzblätt...	20244	40	nicht erforderlich
Galke	Pfefferminzblätt...	19537	40	nicht erforderlich
Galke	Süßholzwurzel, g...	22728	40	beim Lieferant
Galke	Thymian, gerebelt	21932	40	nicht erforderlich
Galke	Wacholderbeeren	19174	40	nicht erforderlich
Galke	Weißdornblätter ...	21126	40	nicht erforderlich
Gatt-Koller	Coffeincitrat	4065/11164916	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Gatt-Koller	Coffeincitrat	1783/05140715	60	AR-15-FG-014994-01
GoCaps	Gelatinekapseln	650-004	37	AR-12-FG-010178-01
Gonmisol	Lutein 20% Pulver	20120320	40	nicht erforderlich
Gustav-G. Die...	Chondroitinsulfat	zu erfassen	40	AR-14-FG-001918-01
inalc	D-Ribose	P19/28/069	20	nicht erforderlich
Inresa	Baclofen	206031617/09062017	40	AR-17-FG-018577-01
Inresa	Ketoprofen	F1300182	60	nicht erforderlich
Inresa	Ketoprofen	F1300183	60	AR-15-FG-009572-01
Inresa	Maltodextrin	R1503902	60	AR-15-FG-008821-01
Inresa	Maltodextrin	R1600014	60	nicht erforderlich
Inresa	Sotalolhydrochlo...	369-MC	40	nicht erforderlich
iphas	Cellulosekapseln	53099151	37	nicht erforderlich
Kaden Biochem...	Antioxidans Tee ...	0809	40	nicht erforderlich
Kaden Biochem...	Quercetin	0608	40	nicht erforderlich
Kaden Biochem...	Rosenwurz-Trocke...	1009	40	zu erfassen
Kaden Biochem...	Rosenwurz-Trocke...	1009	40	nicht erforderlich
Klenk	Alantwurzel, ges...	6341B120611	40	nicht erforderlich
Klenk	Ammi-visnaga-Frü...	7120A120112	40	nicht erforderlich
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	60	1509356
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	40	nicht erforderlich
Klenk	Anis	2700A110701	40	nicht erforderlich
Klenk	Anis	2700A140129	60	nicht erforderlich
Klenk	Anis	2700A160511	60	1708049
Klenk	Apfelsinenschale...	0531A091125	40	nicht erforderlich
Klenk	Attichwurzel, ge...	6281B110427	40	nicht erforderlich
Klenk	Augentrostkraut,...	3871B100713	40	nicht erforderlich
Klenk	Basilikumkraut, ...	3632A110201	40	nicht erforderlich
Klenk	Beinwellkraut, g...	4561B100518	60	nicht erforderlich
Klenk	Beinwellwurzel	6241A090616	70	F 2010 000 067
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	40	nicht erforderlich
Klenk	Benediktenkraut,...	3691A110517	40	nicht erforderlich
Klenk	Berberitzenrinde...	0551B100706	40	nicht erforderlich
Klenk	Berufskraut, ges...	4511K130314	40	nicht erforderlich
Klenk	Birkenrinde, ges...	0561A121121	40	nicht erforderlich
Klenk	Bittere Mandeln	0040A111117	40	nicht erforderlich
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	60	AR-15-FG-008160-01
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	AR-15-FG-002805-02
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	1412547
Klenk	Bitterer Fenchel	zu erfassen	40	AR-12-FG-007350-01
Klenk	Bitterkleeblätte...	2371B100616	40	AR-12-FG-007208-01
Klenk	Bockshornsamen, ...	7264B130205	40	1408080
Klenk	Bockshornsamen, ...	7264A151001	60	AR-16-FG-014493-01
Klenk	Bohnenhülsen, ge...	067A100817	40	beim Lieferant
Klenk	Boldoblätter, ge...	1911A100714	40	nicht erforderlich
Klenk	Brennnesselblätt...	2381A110913	40	nicht erforderlich
Klenk	Brennnesselsamen	7470A111117	35	zu erfassen
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	40	nicht erforderlich
Klenk	Brennnesselwurze...	6631B100211	40	beim Lieferant
Klenk	Brennnesselwurze...	6631B120416	40	nicht erforderlich
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	60	zu erfassen
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	40	beim Lieferant
Klenk	Ceylon-Zimt, fei...	0614B120504	40	1403047
Klenk	Ceylon-Zimt, fei...	0614B120504	40	nicht erforderlich
Klenk	Curcumawurzelsto...	6741A110202	40	AR-12-FG-008355-01
Klenk	Dillfrüchte	2680A170222	60	nicht erforderlich
Klenk	Dillfrüchte	2680A110808	40	nicht erforderlich
Klenk	Dillfrüchte	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Klenk	Dostenkraut	4221N111011	40	nicht erforderlich
Klenk	Dostenkraut	4221A100628	40	nicht erforderlich
Klenk	Eberraute, geschn.	3451B110207	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Eberwurzel	6194B091028	50	beim Lieferant
Klenk	Echtes Goldruten...	1781B110706	40	nicht erforderlich
Klenk	Echtes Labkraut,...	3921B101012	40	nicht erforderlich
Klenk	Echtes Labkraut,...	3921B091126	40	nicht erforderlich
Klenk	Echtes Labkraut,...	3921B101012	40	nicht erforderlich
Klenk	Ehrenpreisraut,...	4661B101011	40	nicht erforderlich
Klenk	Ehrenpreisraut,...	4661B101011	40	nicht erforderlich
Klenk	Eibischwurzel, g...	6074B100416	40	nicht erforderlich
Klenk	Eibischwurzel, g...	6071A100210	40	nicht erforderlich
Klenk	Eibischwurzel, g...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Klenk	Eisenkraut, gesc...	4651B120611	40	nicht erforderlich
Klenk	Erdbeerblätter, ...	2031B120925	40	nicht erforderlich
Klenk	Erdbeerblätter, ...	2031B110224	40	nicht erforderlich
Klenk	Erdbeerblätter, ...	2031B110224	40	nicht erforderlich
Klenk	Eschenrinde, ges...	0871B110127	60	nicht erforderlich
Klenk	Faulbaumrinde, g...	0661B110412	40	nicht erforderlich
Klenk	Geißkrautenkraut,...	3901C110905	40	nicht erforderlich
Klenk	Gewürznelken	1260A150916	40	1708050
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	40	nicht erforderlich
Klenk	Gewürznelken, ge...	1264B141007	60	AR-15-FG-014858-01
Klenk	Grüner Tee	5100A100611	40	nicht erforderlich
Klenk	Gundelrebenkraut...	3991B110304	40	nicht erforderlich
Klenk	Hagebutten	2841B111019	40	nicht erforderlich
Klenk	Hagebuttenkerne	7240A120402	60	nicht erforderlich
Klenk	Hauhechelwurzel,...	6411B130404	40	nicht erforderlich
Klenk	Herzgespannkraut...	4071A121211	40	nicht erforderlich
Klenk	Heublume	1400A120116	40	nicht erforderlich
Klenk	Heublume	1400A130304	40	nicht erforderlich
Klenk	Hirschzunge, ges...	4451B100520	40	nicht erforderlich
Klenk	Hohlzahnkraut, g...	3911A090219	40	nicht erforderlich
Klenk	Holunderbeeren	3010A120202	40	zu erfassen
Klenk	Holunderblätter,...	2321B130221	60	nicht erforderlich
Klenk	Huflattichblätte...	2021B111005	40	nicht erforderlich
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120330	40	1403467
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6951B100302	60	nicht erforderlich
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6954B140724	60	AR-15-FG-014915-01
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6554B100409	40	AR-12-FG-008593-01
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6954B170127	60	1708675
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6954B150325	60	1606616
Klenk	Ingwerwurzelstoc...	6954B160429	60	1704440
Klenk	Johanniskraut, g...	4021A100819	50	nicht erforderlich
Klenk	Johanniskraut, g...	4021A100315	20	nicht erforderlich
Klenk	Kakaoschalen, ge...	0571N101012	40	nicht erforderlich
Klenk	Kardamomfrüchte,...	2765A130524	60	AR-15-FG-015285-01
Klenk	Kerbelkraut, ger...	3721A100329	40	nicht erforderlich
Klenk	Kirschenstiele, ...	5591A100913	40	1402575
Klenk	Klatschmohnblüte...	1531B090126	40	nicht erforderlich
Klenk	Kleines Habichts...	3611B111005	40	nicht erforderlich
Klenk	Kreuzkümmel, fei...	2824B121001	40	nicht erforderlich
Klenk	Kümmel	2770A100413	40	nicht erforderlich
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Labkraut, klette...	4731B110809	40	nicht erforderlich
Klenk	Lärchenschwamm	1061A120312	40	zu erfassen
Klenk	Lavendelblüten	1489A120103	40	beim Lieferant
Klenk	Lavendelblüten	1489A120103	40	nicht erforderlich
Klenk	Lavendelblüten	06120	40	beim Lieferant
Klenk	Leinsamen	7308A100705	40	nicht erforderlich
Klenk	Liebstockelwurze...	6371A080508	40	AR-12-FG-008337-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Lindenblätter, g...	2471B110126	40	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	40	1411032
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	60	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	40	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2121B110809	40	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2121B101209	40	nicht erforderlich
Klenk	Lorbeerfrüchte	2900N100517	75	nicht erforderlich
Klenk	Löwenzahnwurzel,...	6621B151029	60	AR-17-FG-007535-01
Klenk	Löwenzahnwurzel,...	6621A100510	40	nicht erforderlich
Klenk	Mädesüßkraut, ge...	4541A120313	60	nicht erforderlich
Klenk	Maisgriffel, ges...	5581A111206	40	nicht erforderlich
Klenk	Malvenblätter, g...	2131B110420	40	nicht erforderlich
Klenk	Malvenblätter, g...	2131B101014	50	nicht erforderlich
Klenk	Mariendistelkrau...	3701B110610	40	nicht erforderlich
Klenk	Mariendistelkrau...	3701A100916	40	nicht erforderlich
Klenk	Mariendistelkrau...	3701A111207	40	nicht erforderlich
Klenk	Mäusedornwurzels...	7081B110301	60	nicht erforderlich
Klenk	Melissenblätter,...	2161A090630	130	nicht erforderlich
Klenk	Melissenblätter,...	2161A101216	40	nicht erforderlich
Klenk	Melissenblätter,...	2161A121029	55	nicht erforderlich
Klenk	Mönchspfefferfrü...	7110N090701	40	zu erfassen
Klenk	Muskatblüte, gep...	5214A090716	50	zu erfassen
Klenk	Muskatnüsse	7320A121002	40	nicht erforderlich
Klenk	Muskatnuß, gepul...	7325A160405	60	9888
Klenk	Myrrhe	3355B120628	40	AR-15-FG-000945-01
Klenk	Ölbaumbblätter	211A080311	40	AR-12-FG-008663-01
Klenk	Orthosiphonblätt...	2221B101213	40	nicht erforderlich
Klenk	Orthosiphonblätt...	2221B110718	40	nicht erforderlich
Klenk	Pappelknospen, z...	3266B101208	40	nicht erforderlich
Klenk	Pappelknospen, z...	3266B150624	60	nicht erforderlich
Klenk	Pappelknospen, z...	3266B130826	40	1410178
Klenk	Passionsblumenkr...	4231A100705	49	beim Lieferant
Klenk	Passionsblumenkr...	4231A120329	40	nicht erforderlich
Klenk	Passionsblumenkr...	4231B080508	30	beim Lieferant
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A130909	40	1407600
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A091120	40	nicht erforderlich
Klenk	Petersilienkraut...	4262A091116	60	nicht erforderlich
Klenk	Petersilienwurze...	6441A110210	40	nicht erforderlich
Klenk	Pfefferminzblätt...	2181A101013	40	nicht erforderlich
Klenk	Pfefferminzblätt...	zu erfassen	20	nicht erforderlich
Klenk	Pfefferminzblätt...	2181A100323	40	nicht erforderlich
Klenk	Pfefferminzblätt...	2181A110512	40	nicht erforderlich
Klenk	Pfingstrosenwurz...	6421B120327	60	nicht erforderlich
Klenk	Pfingstrosenwurz...	6421B090625	40	beim Lieferant
Klenk	Pomeranzenschale...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130321	40	nicht erforderlich
Klenk	Ringelblumenblüt...	1241B110118	40	beim Lieferant
Klenk	Ringelblumenblüt...	1241A100816	40	nicht erforderlich
Klenk	Rosmarinblätter,...	2261A131118	60	AR-15-FG-008499-01
Klenk	Roskastanienblü...	1441B100616	40	nicht erforderlich
Klenk	Rotkleeblüten	1640A100120	40	nicht erforderlich
Klenk	Rotkleeblüten	1640A100120	40	nicht erforderlich
Klenk	Safran (Gewürz)	0384A121022	40	nicht erforderlich
Klenk	Salbeiblätter, g...	2301A110420	40	nicht erforderlich
Klenk	Salbeiblätter, g...	2301A100208	40	nicht erforderlich
Klenk	Salbeiblätter, g...	2301A100209	30	nicht erforderlich
Klenk	Salbeiblätter, g...	2301A100209	40	nicht erforderlich
Klenk	Sanikelkraut, ge...	4391B110411	50	beim Lieferant
Klenk	Sauerdornbeeren	2720N111109	40	1405127
Klenk	Schafgarbenkraut...	4181A111122	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Schafgarbenkraut...	4181A111122	40	nicht erforderlich
Klenk	Schafgarbenkraut...	4181A091111	60	nicht erforderlich
Klenk	Schafgarbenkraut...	4181A111122	40	nicht erforderlich
Klenk	Schlehdornblüten...	1150N101109	40	nicht erforderlich
Klenk	Schlüsselblumenw...	6461N100203	40	beim Lieferant
Klenk	Schlüsselblumenw...	6461A100511	40	nicht erforderlich
Klenk	Schöllkraut, ges...	3731K120904	40	nicht erforderlich
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	40	AR-15-FG-001050-01
Klenk	Schwarze Senfsam...	7434A120712	40	AR-15-FG-006711-01
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A110204	40	nicht erforderlich
Klenk	Seifenkraut, ges...	4411A090915	40	nicht erforderlich
Klenk	Selleriefrüchte	7140A130625	40	1405177
Klenk	Selleriefrüchte	7140A111013	40	nicht erforderlich
Klenk	Selleriefrüchte	7140A131122	60	nicht erforderlich
Klenk	Selleriewurzel, ...	6091A110110	40	1410177
Klenk	Selleriewurzel, ...	6091N081016	40	zu erfassen
Klenk	Senfsamen, weiß...	7254A110823	40	1403282
Klenk	Senfsamen, weiß...	7254A110823	40	nicht erforderlich
Klenk	Sennesblätter, g...	2334B130606	60	AR-15-FG-015212-01
Klenk	Sennesblätter, g...	2334B110207	40	zu erfassen
Klenk	Sennesblätter, g...	2334B090306	50	zu erfassen
Klenk	Sonnenblumenblüt...	1701B100902	40	nicht erforderlich
Klenk	Spargelwurzelsto...	6151B110304	40	1403480
Klenk	Spitzwegerichblä...	4271A100615	40	nicht erforderlich
Klenk	Stiefmütterchenk...	4681B100624	40	nicht erforderlich
Klenk	Stiefmütterchenk...	4681B100624	40	nicht erforderlich
Klenk	Stiefmütterchenk...	4681A100621	40	nicht erforderlich
Klenk	Süßer Fenchel	2870A110412	40	zu erfassen
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	40	1405154
Klenk	Teufelskrallenwu...	6334B110706	40	beim Lieferant
Klenk	Theriak, gepulvert	13816	60	1705088
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A110728	40	nicht erforderlich
Klenk	Tonkabohnen	1030A110704	40	nicht erforderlich
Klenk	Tormentillwurzel...	6911B141114	60	AR-15-FG-014020-01
Klenk	Tormentillwurzel...	6914B120112	40	nicht erforderlich
Klenk	Vogelknöterichkr...	4301A120912	40	nicht erforderlich
Klenk	Wacholderbeeren	2890A100120	40	nicht erforderlich
Klenk	Wacholderbeeren...	2894B150922	60	1704439
Klenk	Wacholderbeeren...	2894B100531	40	zu erfassen
Klenk	Wacholderbeeren...	2894B130320	40	1411362
Klenk	Wegwartekraut, g...	3751A100118	40	nicht erforderlich
Klenk	Wegwartewurzel, ...	6221A101202	40	beim Lieferant
Klenk	Weidenrinde, ges...	0811B100910	40	nicht erforderlich
Klenk	Weidenröschenkra...	4721A140203	60	nicht erforderlich
Klenk	Weidenröschenkra...	4721A101010	40	nicht erforderlich
Klenk	Weidenröschenkra...	4721A101010	40	nicht erforderlich
Klenk	Weinlaub, geschn.	2491B100707	40	nicht erforderlich
Klenk	Weißdornblätter ...	1971A110125	45	nicht erforderlich
Klenk	Weißdornblätter ...	1971A100830	40	nicht erforderlich
Klenk	Weißdornblüten	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Klenk	Zitwerwurzelstoc...	6944B080904	50	zu erfassen
Kräuter Schulte	Albiziarinde, ge...	42681	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	48123	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	53855	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	46957	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Anis	51600	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Apfelstücke wild...	53182	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	China Pai Mu Tan	54071	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Eibischwurzel, u...	46559	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Froschlöffelwurz...	52179	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Kräuter Schulte	Grasblättriger K...	32477	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Kümmel	53193	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Lauchzwiebeln, c...	10445	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Lauchzwiebeln, c...	50126	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Mariendistelfrü...	53673	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Muttergedenkenwu...	37601	30	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Mutterkraut, ges...	54169	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Nanaminze, geschn.	44201	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Nelkenwurzkräut...	52944	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel...	45053	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel...	42168	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Roter Tee	52029	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Schwarzkümmelsamen	50371	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, ro...	53638	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Senfsamen, weiß	52071	40	1408078
Kräuter Schulte	Silberwurzkräut...	38970	39	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Spitzwegerichblä...	47935	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Süßholzwurzel, u...	48219	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Thymian, gerebelt	47177	40	nicht erforderlich
Kräuter Schulte	Weißdornblätter ...	52923	40	beim Lieferant
Kräuter Schulte	Zitwerwurzelstoc...	53227	40	nicht erforderlich
Kreatin.de GmbH	Kreatin	300331	50	1405615
Lycored corp.	Caromix	CMX-PL-101112	40	nicht erforderlich
Lycored corp.	Caromix	CMX-LLCV-011401	40	nicht erforderlich
Merck KGaA	Benzoylperoxid, ...	S7012241509	60	20130317
Merck KGaA	Cäsiumcarbonat	K36017440634	40	beim Lieferant
mikroChem	D-(+)-Mannose	A-04052011/R3878	40	nicht erforderlich
MP Biomedicals	Sulfanilamide	M3567	40	1402054
New Zealand P...	Desoxycholsäure	0411656	40	nicht erforderlich
New Zealand P...	Desoxycholsäure	0411656	40	AR-12-FG-009964-01
Otto Fischar	Talkum	90841/1	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Kaliumorotat	1000070227	40	AR-12-FG-009684-01
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000160672	40	beim Lieferant
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000170113	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Natriumdichlorac...	1000150016	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Zinkorotat-Dihyd...	1000127154	40	nicht erforderlich
Phytochem	D-Ribose	zu erfassen	60	nicht erforderlich
Phytochem	D-Ribose	zu erfassen	40	nicht erforderlich
Roth	Aesculin	155206581	60	nicht erforderlich
Roth	Brillant Blau R ...	314217301	60	beim Lieferant
Roth	Desoxycholsäure ...	154212633	60	nicht erforderlich
Roth	Desoxycholsäure ...	385212633	60	nicht erforderlich
Roth	Desoxycholsäure ...	351172090	40	nicht erforderlich
Roth	Desoxycholsäure ...	084181622	40	1405618
Roth	Theobromin, 99%	145191010	60	AR-16-FG-002141-01
Roth	Theobromin, 99%	365191010	60	nicht erforderlich
Roth	Trypanblau (C.I...	204209355	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin	11082101	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE150902	20	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE150902	20	beim Lieferant
Safic-Alcan	Dimercaptobernst...	20180130	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Preiselbeer-Troc...	17320/01	40	AR-12-FG-008822-01
Sanacorp	Schafgarbenkraut...	11280503	40	beim Lieferant
Sand 12 GmbH	D-Ribose	L201211720	40	nicht erforderlich
sanherb	Griffonia Extrakt	G-S100915	40	beim Lieferant
Sigma-Aldrich	Bromelain	BCBM1589V	40	nicht erforderlich
Sigma-Aldrich	Bromthymolblau	MKBQ5404V	40	zu erfassen
softline	Maltodextrin	940PLV-643	40	nicht erforderlich
Spinnrad	Emulsan II SP	111300063	40	beim Lieferant
Spinnrad	Inulin	1112300433	40	nicht erforderlich

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Spinnrad	Inulin	2013481819	30	nicht erforderlich
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	20	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	nicht erforderlich
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Barbital-Natrium	60508	80	nicht erforderlich
Th. Geyer	Barbital-Natrium	60508	40	nicht verfügbar
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	33299	20	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	260EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	36986	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	260EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	20	0814K-01278
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	20	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	20	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	067052	40	2017D-03065
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	067055	40	1917S-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	20	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	20	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	067055	40	1917S-02949
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	54610	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	117EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	36985	20	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	54610	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	117EXP1016	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	56311	40	nicht erforderlich
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	20	0914H-01879
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	20	0914F-01040
Vitatene	Betanat® 10% CWD	400101E10	40	nicht erforderlich
Vitaworld	D-(+)-Mannose	5449324	40	nicht erforderlich
VMP Chemiekon...	D-(+)-Glucosamin...	144212943	40	20140402
Wellmune	1,25-beta-Glucan	10176-021	40	nicht erforderlich
Yino Pharma	Chondroitinsulfa...	YN010511806007	40	nicht erforderlich
Yino Pharma	Chondroitinsulfa...	YN010511805005	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Besenginsterkrau...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Bromthymolblau	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Ehrenpreisraut,...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Kaliummonohydrog...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Löwenzahnkraut m...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Magnesiumsulfat-...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Melissenblätter,...	zu erfassen	45	nicht erforderlich
zu erfassen	Natriumbutyrat	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Natriumpropionat	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Natriumthiosulfa...	zu erfassen	40	AR-13-FG-001882-01
zu erfassen	Salbeiblätter, g...	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Tragant, gepulvert	zu erfassen	40	nicht erforderlich
zu erfassen	Wegwartewurzel, ...	zu erfassen	20	nicht erforderlich
zu erfassen	Weißer Ton	zu erfassen	50	nicht erforderlich

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 8625 Chargen. Daran wurden 21 203 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 27.05.13 ek: 6,75EUR	Ehrenpreiskraut, gesc...	274239	1
AHD	Bitterer Fenchel	15006502	1
AHD	Natriumhydrogencarbon...	1208008-01	13
AHD	Natriummonohydrogenph...	112345013	1
AHD	Tragant, gepulvert	15379906	2
AHD 10.02.17 EK.3,50	Anis	16200801	1
Akazie	Dillfrüchte	20.09.2015	1
Akazie	Leinsamen	20.09.2015	2
Akazie	Rosmarinblätter, gesc...	20.09.2015	1
Akazie	Schwarzkümmelsamen	20.09.2015	1
Akazie	Zimtrinde, geschn.	20.09.2015	1
Akazien-Apo	Zimtrinde, geschn.	Test	1
Aldrich	Natriumpropionat	U02796-056	1
Alfred Galke	Bitterer Fenchel	18270	1
Alfred Galke	Frauenmantelkraut, ge...	20921	1
Alfred Galke	Himbeerblätter, geschn.	19851	1
Alfred Galke	Hirtentäschelkraut, g...	20591	1
Alfred Galke	Kümmel	20069	1
Alfred Galke	Melissenblätter, gesc...	D-NI-1-9516-BC	1
Alfred Galke	Schafgarbenkraut, ges...	19861	1
Alliance	Heidekraut, geschn.	255389	1
Alliance	Natriummonohydrogenph...	12256606	1
Alliance	Ruprechtskraut, geschn.	3951A110621	6
Alliance	Weißdornblüten	13010403	1
Alliance Health	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Alliance healthcare	Natriummonohydrogenph...	12L05-N04	2
Alliance Healthcare	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	1
Allianz Healthcare	Kürbiskerne, geschält	16081210	1
Alte Apotheke	Eichenrinde, geschn.	15314904	2
an	Benediktenkraut, gesc...	13389704	1
an	Eisenkraut, geschn.	12383007	1
an	Enzianwurzel, geschn.	6311b130305	1
an	Hibiscusblüten	14018101	1
an	Himbeerblätter, geschn.	13086708	1
an	Passionsblumenkraut, ...	13141212	1
an	Weißdornblätter mit B...	1971A130930	2
Anzag	Aluminiumkaliumsulfat	1218441	1
Anzag	Angelikawurzel	12168703	3
Anzag	Bärlauchkraut, geschn.	11182207	2
Anzag	Benediktenkraut, gesc...	271946	1
Anzag	Benediktenkraut, gesc...	282281	1
Anzag	Brennnesselblätter, g...	2381-A130122	1
Anzag	Damianablätter, geschn.	11026606	1
Anzag	Eibischwurzel, geschält	11126702	1
Anzag	Indische Flohsamen	11185818	1
Anzag	Kalmuswurzelstock, un...	276260	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Königskerzenblüten, g...	11020714	5
Anzag	Lavendelblüten	1488A12803	1
Anzag	Leinsamen	12137105	1
Anzag	Lindenblüten, geschn.	7120	1
Anzag	Löwenzahnkraut mit Wu...	274030	1
Anzag	Mädesüßkraut, geschn.	10381602	5
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304003-01	2
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	111201301	1
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexa...	120802501	1
Anzag	Maisgriffel, geschn.	274920	1
Anzag	Mariendistelfrüchte	11126702	12
Anzag	Passionsblumenkraut, ...	1207211669	1
Anzag	Preiselbeer-Trockenex...	20206/01	1
Anzag	Ringelblumenblüten, g...	12221706	17
Anzag	Ruprechtskraut, geschn.	11147806	1
Anzag	Schafgarbenkraut, ges...	11306307	1
Anzag	Sternanis	10376403	7
Anzag	Süßholzwurzel, geschält	272896	1
Anzag	Taubnesselkraut mit B...	11010606	1
Anzag	Tausendgüldenkraut, g...	2727897	1
Anzag	Trichloressigsäure	12135204	5
Anzag	Waldmeisterkraut, ges...	12103504	2
Anzag	Walnussschalen, geschn.	711B110128	3
Anzag 05.10.2012	Huflattichblätter, ge...	121005	2
Anzag 06.04.2016	Anis	15398601	1
Anzag 07.11.12	Süßholzwurzel, geschält	11034018	1
Anzag 07.11.12 ek: 2,48	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	5
Anzag 10.05 2010	Weißdornblätter mit B...	1910E-01485	1
Anzag 10.05.13 ek:3,16EUR	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130321	1
Anzag 11.09.2012	Calciumhydroxid	112F08-N02	1
Anzag 12.03.13 ek: 4,...	Johanniskraut, geschn.	11185608	2
Anzag 12.11.12 ek:11,04	Lindenblüten, geschn.	1611B120827	14
Anzag 12.11.12 ek:3,85	Schafgarbenkraut, ges...	11280513	1
Anzag 13.02.13 ek: 4,...	Getrocknetes Magnesiu...	11265910	1
Anzag 13.12.12 ek: 5,...	Ringelblumenblüten, g...	1241C120321	5
Anzag 14.03.13 ek:6,60EUR	Eibischwurzel, geschält	6071A130116	12
Anzag 17.04.13 ek: 2,...	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110816	2
Anzag 19.09.2012	Senfsamen, weiß, gepu...	11114409	2
Anzag 22.03.13 ek: 5,...	Kap-Aloe, gepulvert	12232102	1
Anzag 25.10.12 ek:3.16EUR	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110131	1
Anzag 26.02.13 ek: 10...	Weidenröschenkraut, k...	4721C120321	17
Anzag 26.10.12 2.36EUR	Eichenrinde, geschn.	10348616	7
Anzag 27.12.12 ek:2,79	Brombeerblätter, gesc...	10136048	1
Anzag 28.08.2012	Gänseblümchen	11068306	1
Anzag 28.08.2012	Heidelbeeren, getrock...	10273712	2
Anzag 28.08.2012	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003311	3
Anzag 29.04.13 ek: 4,...	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138518	4
Anzag 6.03.13 ek: 13...	Kamillenblüten	12244805	5
anzag 8.8.13	Brennnesselblätter, g...	12183901	3
Anzag am 05.05.2012	Eibischwurzel, geschält	11101809	2
ANZAG am 06.06.2012	Rosmarinblätter, gesc...	268132	4
Anzag am 08.05.2012	Aluminiumchlorid-Hexa...	12C07-N01	17
Anzag am 08.05.2012	Herzgespannkraut, ges...	10244612	1
ANZAG am 15.05.2012	Aluminiumkaliumsulfat	1108049-01	4
ANZAG am 15.05.2012	Echtes Labkraut, gesc...	10375704	2
ANZAG am 22.05.2012	Aluminiumkaliumsulfat	12022401	2
ANZAG am 22.05.2012	Himbeerblätter, geschn.	2291A111124	3
ANZAG am 23.05.2012	Beifußkraut, geschn.	11286301	1
ANZAG am 23.05.2012	Calciumhydrogenphosph...	10135228	2
ANZAG am 23.05.2012	Kaliumhydrogencarbonat	11105811	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ANZAG am 23.05.2012	Rosmarinblätter, gesc...	2261A100916	1
Anzag am 24.04.2012	Erdrauchkraut, geschn.	3881B100127	3
Anzag am 24.05.2012	Natriumhydrogencarbon...	11E31-N04	1
Anzag ek: 2,59EUR 19.09...	Kümmel	11003216	4
Anzag ek: 4,58EUR 25.09...	Walnussblätter, geschn.	2111A120123	9
Anzag ek: 4,88EUR 26.09...	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C120321	11
Anzag ek: 6,39 11.09...	Frauenmantelkraut, ge...	11182806	9
Anzag ek:2,64EUR 16.07.12	Mistelkraut, geschn.	10273417	1
Anzag ek:3,13EUR 15.09.12	Steinkleekraut, geschn.	11307605	5
Anzag ek:8.77EUR 30.08.12	Manna, geschn.	11308904	5
Anzag EK7,91 08.08.12	Enzianwurzel, geschn.	10263407	1
Anzag, 18.05.2012	Birkenblätter, geschn.	259195	1
Anzag, 18.07.2012	Schafgarbenkraut, ges...	11106405	1
Anzag, 24.10.2012	Schafgarbenkraut, ges...	270116	2
anzag, 31.10.2012	Lavendelblüten		1
anzag,26.11.12	Ammoniumhydrogencarbo...	12022308	5
Anzag/	Ruprechtskraut, geschn.	11147813	5
Apofit	Bockshornsamen	222392	1
Apofit	Kornblumenblüten ohne...	278776	1
ApoFit/Noweda	Walnussblätter, geschn.	271137	1
Apomix	Trichloressigsäure	12G04-M11	1
Apomix / 11	Carbachol	12330703	1
apomix/Phönix	Eichenrinde, geschn.	9357419	2
Apotheke Bühlau	Bittere Mandeln	267467	2
Apotheke Bühlau	Roskastanienblätter,...	100416	1
Aurica	Anis	521302895	1
Aurica	Baldrianwurzel, geschn.	221838	2
Aurica	Beifußkraut, geschn.	521305386	1
Aurica	Birkenblätter, geschn.	521205644	1
Aurica	Brennnesselblätter, g...	224131	1
Aurica	Eisenkraut, geschn.	521305668	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	521201267	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	224133	2
Aurica	Hagebutten	521201801	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521200778	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521202559	1
Aurica	Löwenzahnkraut mit Wu...	521200197	1
Aurica	Passionsblumenkraut, ...	521300655	1
Aurica	Rotkleeb Blüten	521206331	1
Aurica	Rotkleeb Blüten	521203442	1
Aurica	Salbeiblätter, geschn.	521204613	1
Aurica	Schachtelhalmkraut, g...	521205308	1
Aurica	Thymian, gerebelt	521207003	1
Aurica / 11	Schachtelhalmkraut, g...	521302898	1
Aurica / 11	Schlüsselblumenblüten	521301234	1
Aurica / 11	Wacholderbeeren	521301390	1
Aurica Naturheilmitte...	Anis, gepulvert	521405796	1
Aurica Naturheilmitte...	Anis	521600679	1
Aurica/ Noweda	Johanniskraut, geschn.	521305424	1
Aurica/ Sanacorp	Thymian, gerebelt	521301852	1
Aurica/ Vedono	Pfefferminzblätter, g...	521301217	1
Aurica/Anzag	Rotkleeb Blüten	521303918	1
Aurica/Gehe	Schlüsselblumenblüten	521203308	1
aurica/phoenix	Süßholzwurzel, ungesc...	521206925	1
Aurica/Phönix	Angelikawurzel	520800638	1
Aurica/Phönix	Bohnenhülsen, geschn.	5052301	1
Aurica/Phönix	Ehrenpreiskraut, gesc...	520708362	1
Aurica/Phönix	Kalmuswurzelstock, ge...	150649	1
Aurica/Phönix	Maisgriffel, geschn.	520901387	1
Aurica/Phönix	Mistelkraut, geschn.	6110801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Aurica/Phönix	Tausendgüldenkraut, g...	520702152	1
Aurica/Phönix	Wacholderbeeren	521006043	1
Bahnhof-Apotheke	Anis	7-120913	1
Bahnhof-Apotheke	Bärlappkraut, geschn.	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Birkenblätter, geschn.	18-120702	1
Bahnhof-Apotheke	Bitterer Fenchel	11-121029	1
Bahnhof-Apotheke	Brennnesselblätter, g...	7-121109	1
Bahnhof-Apotheke	Brombeerblätter, gesc...	18-120702	1
Bahnhof-Apotheke	Ehrenpreis, gesc...	4-121002	1
Bahnhof-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Flohsamen	3-121005	1
Bahnhof-Apotheke	Frauenmantelkraut, ge...	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Heublume	13-121105	1
Bahnhof-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	17-120917	1
Bahnhof-Apotheke	Hirtentäschelkraut, g...	4-120924	1
Bahnhof-Apotheke	Holunderblüten, gereb...	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Johanniskraut, geschn.	4-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Kalmuswurzelstock, ge...	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Kamillenblüten	11-121024	1
Bahnhof-Apotheke	Kümmel	18-120709	1
Bahnhof-Apotheke	Lindenblüten, geschn.	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Maisgriffel, geschn.	20-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Melissenblätter, gesc...	17-120917	1
Bahnhof-Apotheke	Ringelblumenblüten, g...	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Rosmarinblätter, gesc...	7-120915	1
Bahnhof-Apotheke	Salbeiblätter, geschn.	3-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Schafgarbenkraut, ges...	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Spitzwegerichblätter,...	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Süßholzwurzel, geschält	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Thymian, gerebelt	17-121112	1
Bahnhof-Apotheke	Weidenröschenkraut, k...	17-121107	1
Bahnhof-Apotheke	Weißdornblätter mit B...	7-121011	1
Bahnhof-Apotheke	Wermutkraut, geschn.	17-121107	1
Berco	Maltodextrin	10s945-3	1
Berkel AHK	Anis	14110202	1
Berkel AHK	Anis	13333912	4
Berkel AHK	Anis	14194401	1
Berkel AHK	Anis	13333907	11
Berkel AHK	Anis	13333902	11
Berkel AHK	Anis	11374103	2
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul...	19196802	1
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul...	14179403	2
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepul...	13287406	1
Berkel AHK	Eichenrinde, geschn.	13360310	1
Berkel AHK	Eichenrinde, geschn.	13360303	5
Berkel AHK	Eichenrinde, geschn.	13011905	1
Berkel AHK	Kümmel	13397103	2
Berkel AHK	Mönchspfefferfrüchte	14194401	3
BimSiframGroup	Amygdalin	141120	1
BimSiframGroup	Amygdalin	13121802	2
BimSiframGroup	Amygdalin	STA130512002	2
Biogenerics	Amygdalin	NSIH03040	1
Bls	Amfetaminsulfat	P150906036	1
BLS	Phenobarbital	67056	1
BLS-Analytik/Sanacorp	Methadonhydrochlorid	67055	5
Bomastus-Werke/Phönix	Rosmarinblätter, gesc...	298424	2
Bomba/AHD	Goldrutenkraut, geschn.	279526	1
Bomba/AHD	Huflattichblätter, ge...	276303	6
Bomba/AHD	Schachtelhalmkraut, g...	280449	4
Bomba/AHD	Sennesblätter, geschn.	280008	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bomba/AHD	Weidenrinde, geschn.	280362	1
Bombaltus	Hopfenzapfen	274724	1
Bombastus	Alpenfrauenmantelkraut...	278889	1
Bombastus	Angelikawurzel	284545	1
Bombastus	Angelikawurzel	285732	2
Bombastus	Angelikawurzel	283387	1
Bombastus	Angelikawurzel	281280	8
Bombastus	Angelikawurzel	291848	1
Bombastus	Angelikawurzel	277310	4
Bombastus	Angelikawurzel	275879	1
Bombastus	Angelikawurzel	275878	1
Bombastus	Angelikawurzel	272954	4
Bombastus	Angelikawurzel	272895	1
Bombastus	Angelikawurzel	270117	3
Bombastus	Angelikawurzel	218280	1
Bombastus	Angelikawurzel	307041	3
Bombastus	Angelikawurzel	290309	1
Bombastus	Angelikawurzel	305460	1
Bombastus	Angelikawurzel	295085	2
Bombastus	Angelikawurzel	278294	1
Bombastus	Angelikawurzel	301768	1
Bombastus	Anis	268180	1
Bombastus	Anis	285778	2
Bombastus	Anis	289846	2
Bombastus	Anis	276456	1
Bombastus	Anis	278925	2
Bombastus	Anis	282917	2
Bombastus	Anis	305177	1
Bombastus	Anis	273682	2
Bombastus	Anis	285777	1
Bombastus	Arnikablüten	271581	2
Bombastus	Arnikablüten	280672	1
Bombastus	Arnikablüten	271668	1
Bombastus	Artischockenblätter, ...	8202213593	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	278108	2
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	277846	1
Bombastus	Augentrostkraut, gesc...	274553	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	269457	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274722	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	267863	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	268458	3
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274561	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	276645	2
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	268057	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	6641B110317	3
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	275491	3
Bombastus	Bärentraubenblätter, ...	272297	8
Bombastus	Beinwellkraut, geschn.	281531	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	270743	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	266623	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	272385	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	287280	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	267077	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	274498	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	274499	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	280677	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	269195	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	277822	2
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	278316	1
Bombastus	Bittere Mandeln	290973	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Bittere Mandeln	303218	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275600	1
Bombastus	Bittere Mandeln	275001	3
Bombastus	Bittere Mandeln	284978	1
Bombastus	Bittere Mandeln	275601	1
Bombastus	Bittere Mandeln	267529	1
Bombastus	Bittere Mandeln	283369	1
Bombastus	Bittere Mandeln	305322	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	289869	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	299386	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	299385	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	267683	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	296877	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	293627	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	268130	4
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	285609	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	280891	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	275922	5
Bombastus	Bitterer Fenchel	275921	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	273706	5
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	270517	2
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	240503	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278696	3
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	272781	5
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278686	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	282475	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	273229	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	270854	6
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	255763	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	270987	4
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	266638	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	272303	3
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	260739	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	266099	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	275763	4
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	277950	4
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	280305	2
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	267854	1
Bombastus	Brennnesselblätter, g...	275848	3
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	267122	3
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	273668	3
Bombastus	Brombeerblätter, gesc...	261490	1
Bombastus	Dillspitzen, geschn.	50836505	1
Bombastus	Echtes Labkraut, gesc...	3921B120130	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	265564	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	268409	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	269497	2
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	274238	2
Bombastus	Ehrenpreiskraut, gesc...	278855	2
Bombastus	Eibischwurzel, geschält	273458	1
Bombastus	Eibischwurzel, ungesch...	272130	2
Bombastus	Eibischwurzel, ungesch...	270467	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	286297	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	265717	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	264301	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	279525	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274392	3
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	272704	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	229090	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274611	3
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	285327	3
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	275998	4
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	273926	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	270733	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	238812	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	278599	4
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	249091	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	281284	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	268407	4
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	266404	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	268287	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	14066007	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	263194	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	231013B	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	264972	2
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	282032	2
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	272021	6
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	278889	3
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	276173	4
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	521203995	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, ge...	279070	6
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	284242	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	282221	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	262792	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, ...	277130	1
Bombastus	Ginsengwurzel	13150903	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	261756	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	269563	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	270047	5
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271460	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	209974	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271459	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	274290	4
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	278697	5
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	277431	3
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	283458	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	231013A	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	269033	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	257166	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, ge...	285184	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	274421	3
Bombastus	Hauhechelwurzel, gesc...	283708	1
Bombastus	Heidekraut, geschn.	278314	2
Bombastus	Heidelbeerblätter, ge...	273581	2
Bombastus	Heidelbeerblätter, ge...	272176	3
Bombastus	Heidelbeerblätter, ge...	283170	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	263050	6
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273143	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	279686	3
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273710	7
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	269870	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	265844	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	267998	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273668	4
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	267122	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	274507	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	248586	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273778	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	262836	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	272898	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	12345	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	262668	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	284136	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	269977	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	269594	6
Bombastus	Hirtentäschelkraut, g...	278856	3
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	275393	5
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	279216	9
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	265631	1
Bombastus	Holunderblüten, gereb...	269873	3
Bombastus	Hopfenzapfen	276976	1
Bombastus	Hopfenzapfen	271870	2
Bombastus	Hopfenzapfen	10240403	1
Bombastus	Hopfenzapfen	208502	1
Bombastus	Hopfenzapfen	277821	2
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	26693	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	277131	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	281100	4
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	277848	2
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	278758	7
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	272019	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	265856	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	269501	5
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	266691	2
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	274289	6
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	266999	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	285263	3
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	232339	1
Bombastus	Huflattichblätter, ge...	275489	3
Bombastus	Isländisches Moos, ge...	12187108	4
Bombastus	Isländisches Moos, ge...	13357802	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	3
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	281530	2
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	265761	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	275106	7
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	269479	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	267365	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	274159	3
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ge...	271667	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	271667	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	224114	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	273214	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	274159	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	277958	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	281692	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, un...	282476	1
Bombastus	Kamillenblüten	268712	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	3
Bombastus	Kamillenblüten	264997	1
Bombastus	Kamillenblüten	271781	5
Bombastus	Kamillenblüten	299185	1
Bombastus	Kamillenblüten	287855	1
Bombastus	Kamillenblüten	283710	2
Bombastus	Kamillenblüten	280143	2
Bombastus	Kamillenblüten	278414	2
Bombastus	Kamillenblüten	262364	2
Bombastus	Kamillenblüten	277997	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Kamillenblüten	276307	1
Bombastus	Kamillenblüten	274870	2
Bombastus	Kamillenblüten	274106	3
Bombastus	Kamillenblüten	274105	1
Bombastus	Kamillenblüten	273667	2
Bombastus	Kamillenblüten	273388	3
Bombastus	Kamillenblüten	270579	4
Bombastus	Kamillenblüten	277959	7
Bombastus	Kamillenblüten	266864	1
Bombastus	Koriander	263733	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne...	284030	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne...	275759	2
Bombastus	Kümmel	277491	2
Bombastus	Kümmel	282269	1
Bombastus	Kümmel	272730	1
Bombastus	Kümmel	270278	1
Bombastus	Kümmel	275228	1
Bombastus	Kümmel	275849	2
Bombastus	Kümmel	270124	1
Bombastus	Lavendelblüten	279213	1
Bombastus	Lavendelblüten	276799	2
Bombastus	Lavendelblüten	274469	1
Bombastus	Lavendelblüten	268831	2
Bombastus	Leinsamen	269500	1
Bombastus	Leinsamen	274032	1
Bombastus	Leinsamen	278457	6
Bombastus	Leinsamen	282734	3
Bombastus	Leinsamen	295376	1
Bombastus	Leinsamen	1610	1
Bombastus	Liebstöckelwurzel, ge...	273001	1
Bombastus	Liebstöckelwurzel, ge...	260409	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	280678	3
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	281042	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	266863	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	25091205	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	268477	2
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	276813	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	267693	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	275129	3
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	280363	6
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	277597	8
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	258809	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	274030	4
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	271272	5
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	275126	3
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	280363-3385310110	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	290125	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	285264	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	264967	1
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wu...	282916	7
Bombastus	Löwenzahnkraut ohne W...	11371901	1
Bombastus	Löwenzahnkraut ohne W...	11371906	2
Bombastus	Magnesiumsulfat-Hepta...	277424	1
Bombastus	Magnesiumsulfat-Hepta...	274794	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	285912	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	81113a	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	276776	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	271033	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	282574	3
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	267168	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	273803	1
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	278925	2
Bombastus	Malvenblätter, geschn.	272034	2
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	13267304	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296193	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	7180A110209	4
Bombastus	Mariendistelfrüchte	13122013a	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	268192	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	269499	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296535	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	299483	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	277720	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	284420	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282034	2
Bombastus	Mariendistelfrüchte	279405	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278378	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	262426	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278379	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	272575	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	261988	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	270044	2
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	276579	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	273483	2
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	277722	2
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	273485	3
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	266341	1
Bombastus	Melissenblätter, gesc...	271499	3
Bombastus	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292858	6
Bombastus	Methadonhydrochlorid	13266507	2
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	277432	2
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	276155	2
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	271782	5
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	265420	1
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	261875	2
Bombastus	Natriummonohydrogenph...	11H04-N06	1
Bombastus	Ölbaublätter	Unbekannt	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	275295	4
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	270270	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	246514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	281282	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	274021	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	275492	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	272956	6
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	285914	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	278585	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	282509	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	281043	4
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	272295	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	273843	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	255719	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	268379	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	267998	4
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	266772	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	278201	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	278679	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	271499	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279214	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279634	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	276172	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, g...	279914	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	274240	5
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	267364	1
Bombastus	Pomeranzenschalen, bi...	278233	4
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	269196	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	262175	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	270500	2
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	273387	4
Bombastus	Queckenwurzelstock, g...	276777	4
Bombastus	Rhabarberwurzel, gepu...	11043806	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	268626	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	279632	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	280306	2
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	279632	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	253620	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	207294	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	270046	5
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	275813	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	261332	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	234997	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, g...	275128	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	272435	2
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	277128	2
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	281248	1
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	281843	2
Bombastus	Rosmarinblätter, gesc...	270171	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	277512	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	264390	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	275330	2
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	279929	6
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	270115	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	255381	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	271253	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	273963	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	274168	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	272552	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	268321	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	264101	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	266865	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	264100	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	268534	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	275836	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	278107	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	265924	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	18111304	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	6011401	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	279133	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	274714	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	275891	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	269031	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, g...	280647	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	275964	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	277430	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	15006702	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	273273	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	276498	4
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	274610	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	278315	5
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	279023	4
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	274284	3
Bombastus	Schafgarbenkraut, ges...	268179	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273547	3
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273474	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	278109	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	277575	4
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	271828	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280448	2
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280581	2
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	266901	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	275285	3
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	270016	4
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	263401	2
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	276453	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	278038	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	279569	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter,...	275479	5
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	282661	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	272832	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	276259	4
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	27132	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	278106	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	280890	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	279314	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	274237	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	270869	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut,...	220232	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	270192	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	270853	5
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	268001	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	903312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	267852	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	278377	5
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	276468	7
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	279409	4
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	284243	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	285185	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	286584	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	2901312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	3713Q2151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	274921	4
Bombastus	Süßholzwurzel, ungesch...	5091305	1
Bombastus	Tausendgüldenkraut, g...	262982	2
Bombastus	Tausendgüldenkraut, g...	277598	3
Bombastus	Tausendgüldenkraut, g...	281951	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	243485	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	276508	2
Bombastus	Thymian, gerebelt	275877	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	278309	2
Bombastus	Thymian, gerebelt	280782	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	277996	3
Bombastus	Thymian, gerebelt	268912	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	267394	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	277466	1
Bombastus	Walnussblätter, geschn.	267575	1
Bombastus	Walnusschalen, geschn.	711B1206130	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	292710	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	288869	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	275052	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	281533	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	261615	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	161594	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	282270	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	265845	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	267927	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	251385	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	278458	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277847	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	270886	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277005	4
Bombastus	Weidenröschenkraut, k...	259546	2
Bombastus	Weidenröschenkraut, k...	268836	3
Bombastus	Weidenröschenkraut, k...	278235	1
Bombastus	Weidenröschenkraut, k...	281846	2
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	267000	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	272177	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	272881	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	273287	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	265197	2
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	264044	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	275309	3
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	282220	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	278756	1
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	275310	2
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	267551	2
Bombastus	Weißdornblätter mit B...	267551	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	265417	3
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	221868	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	281000	1
Caealo	Natriumsulfat-Decahyd...	11294603	2
Cae	Bitterer Fenchel	Int.Ch.314090	1
Cae	Bohnenhülsen, geschn.	Int.Ch.313011	1
Cae	Heidelbeeren, getrock...	212172	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12041403	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12049608	2
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	13106901	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz...	12049607	2
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152402	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152401	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374703	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152403	2
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374702	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	1211334	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113304	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	1214204	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147203-3470312131	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	11063608	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147202	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147203	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147205	2
Caelo	Alpenfrauenmantelkrau...	12147206	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114912	7
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114907	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	1406021-01	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	13L13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12323711	22
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210014-01	26
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114904	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	13G03-N02	25
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	130701101	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	51/AD1	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114906	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	13/13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	1233702	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114922	19
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114908	13
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114920	14
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114919	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12127-N01	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114918	18
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323717	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	3113E-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	15051302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	10251309	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	10251307	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	9071303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	8031301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	5081301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	3091205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229906	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229907	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323710	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229913	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229914	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229917	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12021303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12047503	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12047505	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12323703	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12047514	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	121001402	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	121149006	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	12114910	9
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	10251314	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	11229905	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	23051205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	15080715	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	23071204	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	23111203	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	18061308	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	19041302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	2313A-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	27081301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	28121301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexa. . .	15080701	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144607	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022444	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022404	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	14263804	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022404	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13356103	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	15172501	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	2713Q1092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13098702	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12 24-M03	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12239102	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184408	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	6
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	1218411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144603	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022409	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	90033229	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11254805	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	504311092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	510211092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	5
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025414	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11G01-N04	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144602	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11218611	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11017211	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344602	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344605	1
Caelo	Amfetaminsulfat	lot067002	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12095607	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12B06-N013	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344609	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16153909	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16153903	2
Caelo	Amfetaminsulfat	15193204	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12I24-N03	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15L01-B05	3
Caelo	Ammoniumchlorid	12240302	4
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	3
Caelo	Ammoniumchlorid	10176309	1
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	3
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	23101204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	3091204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	11145612	3
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	12322201	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	12322204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	13104601	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	13104611	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	4112M-01103	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	3712Q-01103	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	25111308	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	24101202	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	23011404	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	72715338	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbo...	9139402	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231603	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231604	5
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253802	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231601	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	313091	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	1153803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	13289109	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231605	4
Caelo	Angelikawurzel	12168701	5
Caelo	Angelikawurzel	11259803	1
Caelo	Angelikawurzel	10071306	1
Caelo	Angelikawurzel	9030301	1
Caelo	Angelikawurzel	5091303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Angelikawurzel	12080412	1
Caelo	Angelikawurzel	269775	3
Caelo	Angelikawurzel	12345	1
Caelo	Angelikawurzel	12070806	1
Caelo	Angelikawurzel	14179506	2
Caelo	Angelikawurzel	15162604	2
Caelo	Angelikawurzel	11093304	1
Caelo	Angelikawurzel	12168705	2
Caelo	Angelikawurzel	12168702	2
Caelo	Angelikawurzel	3412Q-02127	1
Caelo	Angelikawurzel	5162606	1
Caelo	Angelikawurzel	14178506	1
Caelo	Angelikawurzel	303299	1
Caelo	Angelikawurzel	28101402	1
Caelo	Angelikawurzel	17053301	1
Caelo	Angelikawurzel	16128002	1
Caelo	Angelikawurzel	11093310	1
Caelo	Angelikawurzel	12350701	1
Caelo	Angelikawurzel	12080403	1
Caelo	Angelikawurzel	12350703	9
Caelo	Angelikawurzel	12350705	1
Caelo	Angelikawurzel	274128	4
Caelo	Angelikawurzel	30011302	1
Caelo	Angelikawurzel	Int.Ch:318090	1
Caelo	Angelikawurzel	12350704	2
Caelo	Angelikawurzel	21011402	1
Caelo	Angelikawurzel	15101304	1
Caelo	Anis	2916E-01530	1
Caelo	Anis	11101204	1
Caelo	Anis	16165304	3
Caelo	Anis	16165303	1
Caelo	Anis	16165302	1
Caelo	Anis	15398607	1
Caelo	Anis	5121401	1
Caelo	Anis	15398605	4
Caelo	Anis	13037808-3560412014	1
Caelo	Anis	11101213	7
Caelo	Anis	5091304	1
Caelo	Anis	11101214	7
Caelo	Anis	16165305	4
Caelo	Anis	16165306	1
Caelo	Anis	17045601	1
Caelo	Anis	16165308	1
Caelo	Anis	5061301	1
Caelo	Anis	17045603	1
Caelo	Anis	11101202	3
Caelo	Anis	10247203	3
Caelo	Anis	21021312	1
Caelo	Anis	2700A140129	7
Caelo	Anis	10247202	1
Caelo	Anis	411081/1	1
Caelo	Anis	10081207	1
Caelo	Anis		1
Caelo	Anis	2700A130527	15
Caelo	Anis	2215M-01530	1
Caelo	Anis	2213M-01530	1
Caelo	Anis	3314E-01530	1
Caelo	Anis	15046101	8
Caelo	Anis	11101215	3
Caelo	Anis	11370301	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anis	15046106	1
Caelo	Anis	13037901	1
Caelo	Anis	15046103	3
Caelo	Anis	1307809	1
Caelo	Anis	15046102	9
Caelo	Anis	133333902	1
Caelo	Anis	13333901	6
Caelo	Anis	13333903	6
Caelo	Anis	13333906	3
Caelo	Anis	13333908	12
Caelo	Anis	13333909	2
Caelo	Anis	13333910	4
Caelo	Anis	13333914	1
Caelo	Anis	13333916	1
Caelo	Anis	140913a	1
Caelo	Anis	15046107	1
Caelo	Anis	15046109	4
Caelo	Anis	15049103	1
Caelo	Anis	13037809	14
Caelo	Anis	15398603	3
Caelo	Anis	11370302	7
Caelo	Anis	4061301	1
Caelo	Anis	11370303	15
Caelo	Anis	11370304	10
Caelo	Anis	11370308	6
Caelo	Anis	111101213	1
Caelo	Anis	1137033	1
Caelo	Anis	13037802	11
Caelo	Anis	13037803	2
Caelo	Anis	13037804	8
Caelo	Anis	13037805	13
Caelo	Anis	13037806	2
Caelo	Anis	15283201	4
Caelo	Anis	13037808	12
Caelo	Anis	12360801	1
Caelo	Anis	13037807	1
Caelo	Anis, zerstossen	13149902	1
Caelo	Anis, zerstossen	11242003	1
Caelo	Anis, zerstossen	23041303	1
Caelo	Anis, zerstossen	15149702	1
Caelo	Anis, zerstossen	1314990	1
Caelo	Anis, zerstossen	12360803	2
Caelo	Anis, zerstossen	12111301	1
Caelo	Anis, zerstossen	12111304	1
Caelo	Anis, zerstossen	12111303	3
Caelo	Anis, zerstossen	4041302	1
Caelo	Apfelstücke wild, süß	11229805	1
Caelo	Apfelstücke, geschn.	12227301	1
Caelo	Arnikablüten	10207405	2
Caelo	Arnikablüten	12227203	1
Caelo	Arnikablüten	12227202	1
Caelo	Arnikablüten	1222702	1
Caelo	Arnikablüten	11259803	2
Caelo	Arnikablüten	122227202	1
Caelo	Arnikablüten	11374105	1
Caelo	Arnikablüten	28071201	1
Caelo	Arnikablüten	10081204	1
Caelo	Arnikablüten	11374103	1
Caelo	Arnikablüten	11374102	3
Caelo	Arnikablüten	11374101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arnikablüten	11285705	1
Caelo	Arnikablüten	11285703	1
Caelo	Arnikablüten	11259804	1
Caelo	Arnikablüten	6112013A	1
Caelo	Arnikablüten	IntCh:212032	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	2312I-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	3110Q-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	11151908	2
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173302	3
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173304	2
Caelo	Artischockenblätter, ...	81232298	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173307	6
Caelo	Artischockenblätter, ...	13310706	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037605	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037607	4
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037608	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173307-3260315072	1
Caelo	Artischockenblätter, ...	nachprüfung	2
Caelo	Artischockenblätter, ...	12173306	2
Caelo	Artischockenblätter, ...	13037603	3
Caelo	Attichwurzel, geschn.	12345678	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	112211643	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	7051302	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	8011419	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030810	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030811	3
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	11030812	4
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103202	11
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103203	9
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	1213202	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180001	5
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180002	4
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180005	2
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180008	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	14019102	2
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	14019107	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	29011302	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	30101307	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	312052	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	9311411	1
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	13180004	6
Caelo	Augentrostkraut, gesc...	12103201	1
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	13196806	1
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	13196809	1
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	13287402	3
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	13196802	1
Caelo	Baldrianwurzel, gepul...	15175204	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196802	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119004	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119003	14
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119002	20
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119001	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1203812	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033812	11
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033811	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033810	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103606	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033808	7
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033806	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103607	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103608	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033805	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11349101	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	120338012	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103612	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103611	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11035002	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	3091202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801-3564412081	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1319002	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1319003	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1203804	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	29101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	14179403	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196806	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	14179404	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	15175202	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	15175205	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	15175208	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	20081303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	2712A-02167	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103602	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	28101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1328	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31101202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13287402	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196805	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103601	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31121201	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	9279515	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	20111210	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	17121306	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	4021407	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	4091301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	412A-01518	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	9279516	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	4689145	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	8120	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	280889	3
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	2811Q-01518	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	13067802	2
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	13067805-3390311080	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	92795616	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186504	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186503	2
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	5111301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186502	2
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	13067805	7
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	3108201204	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	15051303	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	1218602	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	11213010	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	12186506	7
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	11213005	5
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	11213003	1
Caelo	Bärentraubenblätter, ...	15116201	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255016	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255018	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255010	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255011	9
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255012	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255014	7
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	13101501	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255008	16
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255009	5
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255005	5
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255017	7
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	9378812	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	311122/1	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255003	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255001	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	1310502	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	14343305	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182204	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	3511B111005	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182203	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182205	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380802	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380803	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	nachprüfung	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	13048605-3519411022	1
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	13048605	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	13048601	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	12007008	2
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	12066404	3
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	12007010	4
Caelo	Basilikumkraut, gereb...	3632A110201	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10355329	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382702	11
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016702	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	9
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10357806	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	3591A110119	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1081301	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	9355403	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016701	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016709	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016711	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382701	8
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382705	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1238701	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	14360605	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	18031302	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	3591A100315	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382706	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	4712A-01620	1
Caelo	Beinwellwurzel	4112E-02135	1
Caelo	Beinwellwurzel	2711Q-02135	1
Caelo	Beinwellwurzel	116053	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	10325402	6
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	27111205	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13025901	6
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	10325404	2
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13025903	3
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	3091301	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	9355208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	2513A-01628	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	4743554	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	12038202	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13389701	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	13025902	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	103225403	1
Caelo	Benediktenkraut, gesc...	12038203	3
Caelo	Bentonit	fürHerrSalloch	1
Caelo	Bentonit	1311014-01	1
Caelo	Bentonit	1307016-01	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	11083507	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	11083509	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	55B110128	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112602	2
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112603	2
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112605	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112601	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112608	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	nachprüfung	1
Caelo	Berberitzenrinde, ges...	12112606	4
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	12358802	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	11132209	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	4412Q-01680	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	13241601	1
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	12358804	3
Caelo	Besenginsterkraut, ge...	12358805	1
Caelo	Betamethason-17-valer...	12A05-N08	3
Caelo	Betamethason-17-valer...	12a05-no8	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	11247205	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007208	2
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13048906	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007205	3
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13367802	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	134048903	1
Caelo	Bibergeil, gepulvert	o810I-01236	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027409	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	3
Caelo	Bibernellwurzel	12027411	4
Caelo	Bibernellwurzel	12027413	1
Caelo	Bibernellwurzel	nachprüfung	2
Caelo	Bibernellwurzel	8111203	1
Caelo	Bibernellwurzel	10219402	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027403	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027405	4
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189510	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303-3561412013	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193003	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193002	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	261441	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	IntCh:311092	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193108	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193109	15
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108905	9
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189502	2
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108916	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108917	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108906	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11050102	4
Caelo	Birkenblätter, geschn.	107063	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360702	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360703	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	3013E-01481	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189507	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189509	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337302	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189501	2
Caelo	Bittere Mandeln	5121301	1
Caelo	Bittere Mandeln	16221202	1
Caelo	Bittere Mandeln	13242001	1
Caelo	Bittere Mandeln	15193103	1
Caelo	Bittere Mandeln	12239604	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12345678	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148303	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12362710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443209	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443212	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094725	9
Caelo	Bitterer Fenchel	12094724	4
Caelo	Bitterer Fenchel	15443215	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094721	4
Caelo	Bitterer Fenchel	154443204	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16005902	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16298102	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	7
Caelo	Bitterer Fenchel	12094726	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304	23
Caelo	Bitterer Fenchel	13371604	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14111301	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006501	3
Caelo	Bitterer Fenchel	15046107	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376406	2
Caelo	Bitterer Fenchel	14376405	1
Caelo	Bitterer Fenchel	5121401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376402	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14255802	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12167101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443203	2
Caelo	Bitterer Fenchel	27121201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408	6
Caelo	Bitterer Fenchel	15006501	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15006506	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148307	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12094719	5
Caelo	Bitterer Fenchel	15443208	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443205	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443204	4
Caelo	Bitterer Fenchel	15443203	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443202	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13371605	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15141004	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterer Fenchel	13398505	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15007601	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006508	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15006507	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13148305	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1S443206	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094717	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1106330	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200401	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1302081	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020802	7
Caelo	Bitterer Fenchel	11016309	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016331	5
Caelo	Bitterer Fenchel	11016318	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016332	1
Caelo	Bitterer Fenchel	4911E-1545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11185501	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020801	4
Caelo	Bitterer Fenchel	9121305	1
Caelo	Bitterer Fenchel	7031306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	nachprüfung	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200402	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	4
Caelo	Bitterer Fenchel	16061202	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1209474	1
Caelo	Bitterer Fenchel	2860A110704	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	1320041	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408;21S08	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	1
Caelo	Bitterer Fenchel	402311545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094711	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716	10
Caelo	Bitterer Fenchel	10109010	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094712	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094704	8
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094715	6
Caelo	Bitterer Fenchel	5061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	4061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304-3500411070	1
Caelo	Bitterer Fenchel	6091201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716-3408310191	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11016330	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	13123902	2
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	13123901	2
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	13149001	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	12226104	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	12226101	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	1712E-01517	1
Caelo	Bitterkleeblätter, ge...	1226101	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	132564301	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	4712M-02335	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	10375603	2
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	10375605	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	103745604	1
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	10375604	2
Caelo	Bittersüße Nachtschat...	13254301	1
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurz...	12244504	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurz. ...	11115206	1
Caelo	Bockshornsamen	12252601	2
Caelo	Bockshornsamen	11313205	1
Caelo	Bockshornsamen	4912E-02803	1
Caelo	Bockshornsamen	1131206	1
Caelo	Bockshornsamen	13013801	2
Caelo	Bockshornsamen	13013805	3
Caelo	Bockshornsamen	13013802	2
Caelo	Bockshornsamen	12252603	2
Caelo	Bockshornsamen	11313204	4
Caelo	Bockshornsamen	10220701	1
Caelo	Bockshornsamen	11313203	3
Caelo	Bockshornsamen	13013803	7
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	15308703	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	7264a110201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	14057807	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	12149605	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	12149607	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	14057801	1
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	14377201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepul. ...	13398302	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	14080002	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	8301004	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1333802	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	29091201	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333803	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333801	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11233603	2
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030605	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	15060905	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006507	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006504	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	6031301	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	12358703	5
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1103061	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030604	6
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177207	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177203	7
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177201	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177208	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	13172404	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12200801	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227005	2
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064305	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064303	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016509	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016506	2
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016502	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	655456	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016511	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016508	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227004	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064306	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g. ...	14125907	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g. ...	123741004	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g. ...	13232404	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g. ...	13232401	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g. ...	9311208	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g. ...	12374106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	12374101	4
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349603	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349605	2
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349614	1
Caelo	Breitwegerichkraut, g...	10349610	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	13386801	6
Caelo	Brennnesselblätter, g...	13091302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12195001	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12354001	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12814001	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184005	8
Caelo	Brennnesselblätter, g...	14344903	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12195101	4
Caelo	Brennnesselblätter, g...	1218707	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184706	5
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184503	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	1283910	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	14344907	4
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184502	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	17121205	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	18071202	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	19091205	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	20111306	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	29071303	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	33/AD1	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...		3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	72085497	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	83142389	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	83374109	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	intch:313011	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184004	10
Caelo	Brennnesselblätter, g...	nachprüfung	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	15063105	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12184001	6
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291410	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183911	16
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3443311112	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3405310181	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908-3391311070	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10162712	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183914	12
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10282807	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291409	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291413	2
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291414	5
Caelo	Brennnesselblätter, g...	2051302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	3021401	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	613A-03054	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10282806	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183910	12
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291411	3
Caelo	Brennnesselblätter, g...	7031302	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	10291422	4
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034402	4
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034403	9
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12034414	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	120375901	1
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183908	6
Caelo	Brennnesselblätter, g...	12183909	1
Caelo	Brennnesselsamen	20111301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselsamen	13010607	1
Caelo	Brennnesselsamen	12131505	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010612	2
Caelo	Brennnesselsamen	13387109	1
Caelo	Brennnesselsamen	15290602	1
Caelo	Brennnesselsamen	16327001	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	6441A121024	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	10081202	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	10250203	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11254902	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11254903	5
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11254904	3
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265002	6
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265003	2
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	11265006	1
Caelo	Brennnesselwurzel, ge...	6631B130610	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	14111318	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	14019010	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	15039301	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	13127901	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	2271c120508	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	28061202	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	3011E-01512	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	2110E-01512	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	13101610	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	nachprüfung	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	11030707	6
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	11030706	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	11030704	4
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	11030701	2
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	10136412	2
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	3091303	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	10136408	7
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	10136403	1
Caelo	Brombeerblätter, gesc...	13091206	1
Caelo	Bruckkraut, geschn.	13007505	2
Caelo	Bruckkraut, geschn.	13007502	3
Caelo	Bruckkraut, geschn.	11104507	11
Caelo	Bruckkraut, geschn.	16292801	1
Caelo	Bruckkraut, geschn.	11104505	1
Caelo	Bruckkraut, geschn.	14005305	3
Caelo	Bruckkraut, geschn.	14005303	1
Caelo	Bruckkraut, geschn.	13007507	7
Caelo	Bruckkraut, geschn.	14197204	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104404	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	10224507	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	107063	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031602	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031603	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031604	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031605	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031606	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104401	4
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104402	2
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104403	5
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104405	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	12031601	1
Caelo	Brunnenkressekraut, g...	13104406	1
Caelo	Buccoblätter	13056602	2
Caelo	Buccoblätter	13056605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Buccoblätter	13056601	3
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212808	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212807	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212612	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212812	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212814	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212815	2
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212817	6
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	5111302	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	2051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	13051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	30041301	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212809	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	13193203	1
Caelo	Buchweizenkraut, gesc...	11212810	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12B09-N11	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341406	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341404	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341401	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12238401	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230921	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230915	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	8237314	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341409	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212812	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212806	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212811	5
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287510	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287503	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212813	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212816	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212822	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135223	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135222	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135216	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	13170704	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	14011401	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	14085301	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	10135201	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212809	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	101352009	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212807	1
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	12212804	8
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	11287509	2
Caelo	Calciumhydrogenphosph...	13170701	6
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	12257703	4
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	12316301	2
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	12257701	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	11164005	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	10132403	1
Caelo	Calciumsulfat-Hemihyd...	9246322	2
Caelo	Calciumsulfat-Hemihyd...	9246320	1
Caelo	Cayennepfeffer, gepul...	13205106	1
Caelo	Ceylon-Zimt, feingepu...	abcdef	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	14009305	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	11238512	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	10381906	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	10281104	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13142101	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13237901	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13237907	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	13237903	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	10281112	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock...	10281118	4
Caelo	Cocainhydrochlorid	13112102	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	C17H22CIN04	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259306	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	12329103	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	14069209	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142705	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy...	16349706	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy...	15350703	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy...	15219805	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy...	1427910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy...	14275910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihy...	13G03-N10	1
Caelo	Coffeincitrat	11F21-N05	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	1213650	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136501	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136503	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	15207601	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	11160405	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	15372603	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	13360204	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136507	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136506	2
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136505	1
Caelo	Curcumawurzelstock, g...	12136504	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12064103	3
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330401	4
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330402	10
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330403	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330407	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	11026607	2
Caelo	Dexamfetaminsulfat	C9H13N14	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15295907	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15295903	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	12142508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	12142503	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	13267603	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	13267604	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	13267608	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogen...	15295905	2
Caelo	Dillfrüchte	12342909	5
Caelo	Dillfrüchte	9189003	1
Caelo	Dillfrüchte	12038302	2
Caelo	Dillfrüchte	12038304	4
Caelo	Dillfrüchte	12342901	3
Caelo	Dillfrüchte	12342903	1
Caelo	Dillfrüchte	12342904	6
Caelo	Dillfrüchte	16348701	1
Caelo	Dillfrüchte	12289901	1
Caelo	Dillfrüchte	12342906	3
Caelo	Dillfrüchte	12342908	3
Caelo	Dillfrüchte	2413M-01526	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007601	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007605	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295109	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	1
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314702	1
Caelo	Dostenkraut	11340705	2
Caelo	Dostenkraut	11340703	2
Caelo	Dostenkraut	12360901	6
Caelo	Dostenkraut	11340708	1
Caelo	Dostenkraut	12360904	1
Caelo	Dostenkraut	12360902	2
Caelo	Dostenkraut	11340709	1
Caelo	Eberraute, geschn.	2091305	1
Caelo	Eberwurzel	13130301	8
Caelo	Eberwurzel	13130304	1
Caelo	Eberwurzel	12232803	1
Caelo	Eberwurzel	13130303	1
Caelo	Eberwurzel	13130903	1
Caelo	Eberwurzel	25111306	1
Caelo	Eberwurzel	14347401	1
Caelo	Eberwurzel	12163701	3
Caelo	Eberwurzel	23071203	1
Caelo	Eberwurzel	12144804	1
Caelo	Eberwurzel	13033501	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut...	12343103-3466312121	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut...	13386908	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut...	12343102	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	10375707	3
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265101	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369007	4
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265102	11
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	7011301	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265103	5
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369006	6
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369002	3
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	10375702	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	10375708	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	12369001	3
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265104	5
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	14019202	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265105	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	15029906	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	22041303	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	2401311647	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	11265106	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	24101201	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	204211647	1
Caelo	Echtes Labkraut, gesc...	10375703	3
Caelo	Efeublätter, geschn.	27111301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	25021305	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121305	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	20111211	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	15121205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225603	3
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225605	5
Caelo	Efeublätter, geschn.	nachprüfung	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225602	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	5
Caelo	Efeublätter, geschn.	11101205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Efeublätter, geschn.	15101203	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041304	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	4011301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	10011401	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	8061205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	410E-0149	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	2031301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	1021306	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	12162504	13
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	12162503	3
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	12162505	2
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	11265504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c111011	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	28061303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	1216504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	2513A-01692	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	11265503	13
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	20111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	11265502	4
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	11061305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	3051306	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	3091305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	14111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	13166701	4
Caelo	Ehrenpreiskraut, gesc...	25091203	1
Caelo	Eibischblätter, geschn.	11101002	1
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328207	2
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328202	3
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	2
Caelo	Eibischwurzel, geschält	6071A130408	14
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101907	8
Caelo	Eibischwurzel, geschält	26091201	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	15104503	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13057103	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12368906	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147310	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101907	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101906	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101905	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101809	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101808	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	nachprüfung	1
Caelo	Eibischwurzel, ungesch...	270114	1
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	10261513	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348605	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	13
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207-3384310110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351209	11
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348615	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348613	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348612	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348606	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	7021302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	2413M-01303	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	3041301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26061206	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26081302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	41109-4-P	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351206	15
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351201	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351202	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	17101208	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	161212	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	16081305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	22081204	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14111316	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221104	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221101	13
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351205	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351203	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	19032013	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	280814A	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	5091302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314904	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314905	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360311	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360309	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360308	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360302	6
Caelo	Eichenrinde, geschn.	123test	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	10
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351208	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10061504	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1081401	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360304	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360312	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314901	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146103	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146109	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314903	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	3
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd...	10354412	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd...	12175906	3
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd...	1512210007	2
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd...	12175908	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd...	10354415	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hyd...	10354404	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031101	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031102	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	10034903	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	110031110	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	6111301	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031109	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383002	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187601	16
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188202	11
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188203	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031110	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	4651b120611	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	3013E-01691	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383005	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151001	17
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151003	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13351401	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	15012405	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12178601	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031108	11
Caelo	Eisenkraut, geschn.	2x12188202	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031106	7
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031105	3
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031103	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	19111205	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031107	2
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	14215601	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	1244603	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244608	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244607	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263411	4
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263406	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263404	2
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	13156102	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	2913A-02142	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	3311i-02142	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	6311B130305	3
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Int.Ch:313091	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Nachprüfung	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263403	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263401	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	19071304	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	30011301	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263413	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263405	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	5122013c	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	4512A-01490	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117909	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103408	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103407	7
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103406	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103405	10
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103404	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103401	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1110145	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101408	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101406	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	111011411	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	8312901	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	7111201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101410	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101405	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202905	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202901	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202902	15
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101411	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	72878477	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101413	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1320902	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	31081201	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	9344908	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225502	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225504	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225505	2
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	9346807	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	11307703	3
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	11307705	2
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	11307706	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	11307708	2
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	122250204	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	12225202	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	12225203	3
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	12225206	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	9346812	1
Caelo	Eucalyptusblätter, ge...	9346811	3
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	10061301	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11254001	3
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	121860006	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	6011402	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186004	12
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186005	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186006	6
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	1286003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	13203008	2
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186001	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186002	17
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	14163102	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	eztetdt	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11340801	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	9
Caelo	Flohsamen	12185502	1
Caelo	Flohsamen	15190302	3
Caelo	Flohsamen	13305911	1
Caelo	Flohsamen	13305910	4
Caelo	Flohsamen	13305908	3
Caelo	Flohsamen	13305907	5
Caelo	Flohsamen	13305906	2
Caelo	Flohsamen	13305904	2
Caelo	Flohsamen	13305903	1
Caelo	Flohsamen	13234310	3
Caelo	Flohsamen	13234309	1
Caelo	Flohsamen	12276510	1
Caelo	Flohsamen	12185509	6
Caelo	Flohsamen	15190306	2
Caelo	Flohsamen	12185508	3
Caelo	Flohsamen	9336709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Flohsamen	10061503	1
Caelo	Flohsamen	10291204	1
Caelo	Flohsamen	10291205	1
Caelo	Flohsamen	10291206	1
Caelo	Flohsamen	12185504	11
Caelo	Flohsamen	11185803	1
Caelo	Flohsamen	11185811	4
Caelo	Flohsamen	12140301	7
Caelo	Flohsamen	12185503	3
Caelo	Flohsamen	10291207	7
Caelo	Flohsamen	15190304	3
Caelo	Flohsamen	15249313	2
Caelo	Flohsamen	7380a120911	1
Caelo	Flohsamen	15190303	4
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1118206	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11063605	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	9011405	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141106-3545412081	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	8121201	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	9346207	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	5041301	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141101	8
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11002907	4
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	2081304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1100912	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	2101211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182801	5
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	131411002	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103-3456311103	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182805	4
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103-3400310161	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182807	4
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13091304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	125306	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12342901	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103-3382319003	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153307	3
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153306	10
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1182806	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1213309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1215305	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1215309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182803	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11182804	5
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	3613M01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	29131-01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	5013I1616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	H-040513-2	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	intch:318080	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	27011401	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	11002906	7
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153303	8
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153301	5
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153302	19
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	21081203	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	12153305	30
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	1406211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	14066003	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	14066008	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141102	7
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141110	1
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141106	11
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141103	41
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	15147002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	14066002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, ge...	13141105	3
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	2
Caelo	Galgantwurzelstock	12330303	1
Caelo	Galgantwurzelstock	1215004	1
Caelo	Galgantwurzelstock	15128008	1
Caelo	Galgantwurzelstock	13341105	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12125004	3
Caelo	Galgantwurzelstock	12330306	2
Caelo	Gänseblümchen	12133705	1
Caelo	Gänseblümchen	11103203	3
Caelo	Gänseblümchen	11103201	2
Caelo	Gänseblümchen	1210a120215	2
Caelo	Gänseblümchen	11068308	1
Caelo	Gänseblümchen	12133703	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328109	15
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016401	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328110	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	9362606	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016404	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	20081202	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016404	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	5012E-01619	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016409	3
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	9362614	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016407	2
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	8111204	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11326102	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	13410801	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328103	5
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328112	2
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328104	1
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11328105	7
Caelo	Gänsefingerkraut, ges...	11016405	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12343305	3
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12343303	7
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	33131-01645	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12343302	4
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12343308	2
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12017914	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	6061203	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12017907	3
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12017903	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	11307901	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	11175104	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	5122013e	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	11307903	2
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12017912	1
Caelo	Geißrautenkraut, gesc...	12017913	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319206	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	17042003	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	11182903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	25041313	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	11046305	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	13262907	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	14309503	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	14017706	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	13262903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319201	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	12319206	3
Caelo	Gelbwurz, javanisch, ...	15120202	2
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	10213213	2
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	11265902	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	11265903	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	12157207	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	12157202	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	12157208	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	M-220413-2	1
Caelo	Getrocknetes Magnesi...	11265908	2
Caelo	Gewürznelken	5398872	1
Caelo	Gewürznelken	2010i-01450	1
Caelo	Gewürznelken	12095806	2
Caelo	Gewürznelken	14057602	1
Caelo	Gewürznelken	13371309	1
Caelo	Gewürznelken	13371306	1
Caelo	Gewürznelken	12095802	1
Caelo	Gewürznelken	12095807	5
Caelo	Gewürznelken	12266505	1
Caelo	Gewürznelken	11233305	1
Caelo	Gewürznelken, gepulve...	14180001	1
Caelo	Gewürznelken, gepulve...	12355303	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	15077407	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	10315510	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340906	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151709	2
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	1513E-02841	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340901	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151703	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12121703	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151707	2
Caelo	Ginsengwurzel	12080218	1
Caelo	Ginsengwurzel	13341001	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386901	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14018404	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	1810201204	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	15061203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	17091203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386903	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	20111209	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14112012	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	27121302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	28051302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	314050-1-p	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4113A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343106	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13049001	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2513A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343109	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12336801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343104	9
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11085605	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343105	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280301	8
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280305	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280308	14
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2656153	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4021405	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4091302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	6081302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	112080308	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280307	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11207010	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280310	6
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280309	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343103	18
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343102	5
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343101	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343108	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319007	31
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319002	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319006	6
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319004	13
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319003	24
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	10143014	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352008	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352010	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	4011M-01778	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	8041401	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	14008203	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374606	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374602	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052311	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052314	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052315	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11052318	2
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	3411A-01651	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374615	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374611	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374610	5
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374609	1
Caelo	Gundelrebenkraut, ges...	11374608	3
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280011	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280017	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280019	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280014	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280010	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280012	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280015	3
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	3
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280006	2
Caelo	Hagebutten	12064207	4
Caelo	Hagebutten	nachprüfung	2
Caelo	Hagebutten	19111204	1
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebutten	13048704	3
Caelo	Hagebutten	13048703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hagebutten	13048701	2
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	12064212	4
Caelo	Hagebutten	12064210	3
Caelo	Hagebutten	12064209	4
Caelo	Hagebutten	12064212	2
Caelo	Hagebutten	16111201	1
Caelo	Hagebutten	12064201	1
Caelo	Hagebutten	307211542	1
Caelo	Hagebutten	114Q-01542	1
Caelo	Hagebutten	12029004	1
Caelo	Hagebutten	12029008	1
Caelo	Hagebutten	12064202	2
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebutten	12064207	2
Caelo	Hagebutten	12064202	2
Caelo	Hagebutten	12064210	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	13048704	2
Caelo	Hagebutten	13097405	1
Caelo	Hagebutten	1512211542	1
Caelo	Hagebutten	2103311542	1
Caelo	Hagebutten	2402211542	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	12064209	1
Caelo	Hagebutten	12029011	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12064207	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	13317805	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	13317801	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357504	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357501	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12288301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	14050705	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301407	12
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301405	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301404	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301403	3
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	11301401	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	10101206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	9121301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357505	11
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	7031305	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	1021305	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	25061203	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	15061210	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	10157312	2
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	10157309	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12288302	7
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	12357502	4
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120904konv.	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	29131-01543	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	5091301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, ge...	14050704	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	14356103	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	13269905	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	13269904	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	13269902	2
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	12164804	2
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	12165805	1
Caelo	Hamamelisblätter, ges...	10102915	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hamamelisblätter, ges. ...	12164802	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123703	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123701	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361303	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	4021406	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	6101201	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	1230004	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	12330001	13
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	12330002	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	11103105	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	12330003	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	11103107	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	12330005	5
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	11247302	2
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	15101313	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	20111213	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	21011306	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	71035467	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	72439069	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	Int.Ch: 212150	1
Caelo	Hauhechelwurzel, gesc. ...	1233001	1
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014204	5
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270516	1
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014206	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011207	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	28061201	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11102901	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	9291512	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011208	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011209	2
Caelo	Heidekraut, geschn.	13367502	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	19111203	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	13009904	3
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	13009907	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	nachprüfung	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	5110J-01506	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	12140201	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	1300907	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	13009901	3
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	3091302	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	9367603	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	10222601	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	23111201	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	12140206	2
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	13009905	1
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	13009903	4
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	12140204	5
Caelo	Heidelbeerblätter, ge. ...	12140205	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	12183704	5
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	10273711	2
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	10273709	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	10265601	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	10273707	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	12183701	2
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	13130504	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	13130501	3
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	26061301	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock. ...	18101307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10265603	1
Caelo	Heidelbeeren, getrock...	10273708	1
Caelo	Hennablätterpulver	12267311	1
Caelo	Hennablätterpulver	13262803	2
Caelo	Hennablätterpulver	12122310	3
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	nachprüfung	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	11293003	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12231502	3
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	5061203	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	11293004	3
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376408	2
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376407	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376403	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	2712E-01658	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12376402	1
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	12231503	2
Caelo	Herzgespannkraut, ges...	10244610	1
Caelo	Heublume	12317110	2
Caelo	Heublume	11099912	1
Caelo	Heublume	11099914	3
Caelo	Heublume	12317101	10
Caelo	Heublume	11099904	1
Caelo	Heublume	12317102	2
Caelo	Heublume	13097302	7
Caelo	Heublume	12317108	3
Caelo	Heublume	3713F-01459	1
Caelo	Heublume	12371707	1
Caelo	Heublume	11099916	1
Caelo	Heublume	11099915	1
Caelo	Heublume	3713E-01459	1
Caelo	Heublume	13097301	1
Caelo	Heublume	14121301	1
Caelo	Heublume	25101202	1
Caelo	Heublume	12317104	10
Caelo	Heublume	13142402	1
Caelo	Heublume	12317103	1
Caelo	Heublume	13099205	1
Caelo	Heublume	13097304	1
Caelo	Heublume	11099909	3
Caelo	Heublume	11099910	1
Caelo	Heublume	12317107	12
Caelo	Heublume	11099902	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036511	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267503	2
Caelo	Hibiscusblüten	11036503	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036501	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267501	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267507	2
Caelo	Hibiscusblüten	13010204	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036512	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	3
Caelo	Hibiscusblüten	7121301	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	4
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	3
Caelo	Hibiscusblüten	12007306	1
Caelo	Hibiscusblüten	12007303	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504-3428311150	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hibiscusblüten	5212U-01460	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11071301	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013410	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11121201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9101204	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103102	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101605	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103108	10
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	14018803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1210315	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12130107	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13086704	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13086706	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	17121203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18041304	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18101203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	20081311	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	21051302	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	22081201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101602-347312141	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	25091201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2909211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	30011408	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103109	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710-3432311160	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013407	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9081205	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030706	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030707	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103107	12
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103111	21
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362702	8
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362704	6
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362705	10
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362708	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710	15
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038002	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038003	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101603	6
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362701	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1310603	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13127901	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	261490	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013409	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	613M-01511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	314U1511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103105	18
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362711	10
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030704	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362703	10
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362706	34
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9011404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136412	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	8031307	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	713E-01511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	7011402	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	6859427	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	23051204	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013406	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	4071202	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	307211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2405211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	231013c	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12392709	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12368706	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1236705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362709	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362707	6
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	IntCh:311090	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328201	8
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328207	10
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328208	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354201	15
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354203-3396310111	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354202	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328204	4
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328205	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328209	7
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036406	8
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328206	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12254202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	4411E-01625	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354503	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11091202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	10061301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	3121301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036404	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354207	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354209	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354203	11
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11328203	7
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	11036401	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354206	4
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354204	20
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	13344203	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	14061201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	15101202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	1132820111-14	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, g...	12354205	6
Caelo	Holunderbeeren	12267801	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221904-3360319071	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	12221904	12
Caelo	Holunderblüten, gereb...	9297412	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	15085301	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	10291301	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	25091207	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	1029310	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	15085314	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	213E-01471	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	10291212	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	14111317	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244610	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244606	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244604	1
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244602	4
Caelo	Holunderblüten, gereb...	13244601	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	12221910	4
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	31051301	1
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	12221906	1
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	12221907	4
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	10291304	1
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	12221903	1
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	10291312	4
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	9297417	2
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	5122013d	1
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	12221902	10
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	12221905	9
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	10291308	2
Caelo	Holunderblüten, gereb. ...	10291310	6
Caelo	Hopfenzapfen	131223805	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221807	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008315	1
Caelo	Hopfenzapfen	10240410	1
Caelo	Hopfenzapfen	12380102	1
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	8
Caelo	Hopfenzapfen	12092001	5
Caelo	Hopfenzapfen	10240308	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	7
Caelo	Hopfenzapfen	12380103	1
Caelo	Hopfenzapfen	10036008	1
Caelo	Hopfenzapfen	1451B120202	8
Caelo	Hopfenzapfen	13187602	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	4
Caelo	Hopfenzapfen	12008307	3
Caelo	Hopfenzapfen	6091303	1
Caelo	Hopfenzapfen	5021306	1
Caelo	Hopfenzapfen	4111304	1
Caelo	Hopfenzapfen	120008312	1
Caelo	Hopfenzapfen	4756769	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008309	5
Caelo	Hopfenzapfen	14068007	1
Caelo	Hopfenzapfen	4212M-023337	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008302	3
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	4
Caelo	Hopfenzapfen	30121301	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008311	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008312	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804	3
Caelo	Hopfenzapfen	12006305	1
Caelo	Hopfenzapfen	10240320	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	3
Caelo	Hopfenzapfen	13123807	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008313	2
Caelo	Hopfenzapfen	13123806	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221805	6
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	4
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	1
Caelo	Hopfenzapfen	13220502	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804-3563412081	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221804	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	13123803-3505411011	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008303	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hopfenzapfen	13123808	2
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	10
Caelo	Hopfenzapfen	15061211	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008306	1
Caelo	Hopfenzapfen	14068001	1
Caelo	Hopfenzapfen	1451b120817	2
Caelo	Huflattichblätter, ge...	2021B130227	16
Caelo	Huflattichblätter, ge...	Int.Ch:Now16081	1
Caelo	Huflattichblätter, ge...	23041302	1
Caelo	Huflattichblätter, ge...	2021B121204	16
Caelo	Huflattichblätter, ge...	25021304	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	15393605	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlo...	16123805	1
Caelo	Indische Flohsamen	29061510	1
Caelo	Indische Flohsamen	11185811	2
Caelo	Indische Flohsamen	23011505	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121201	1
Caelo	Indische Flohsamen	3051303	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249320	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121202	1
Caelo	Indische Flohsamen	413E-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	5091319	1
Caelo	Indische Flohsamen	9011302	1
Caelo	Indische Flohsamen	10011303	1
Caelo	Indische Flohsamen	11185803	1
Caelo	Indische Flohsamen	3051302	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249319	2
Caelo	Indische Flohsamen	11061405	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249315	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252709	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276501	2
Caelo	Indische Flohsamen	12276511	1
Caelo	Indische Flohsamen	16121302	1
Caelo	Indische Flohsamen	18071301	1
Caelo	Indische Flohsamen	19061308	1
Caelo	Indische Flohsamen	26011401	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101302	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101303	1
Caelo	Indische Flohsamen	4114001	1
Caelo	Indische Flohsamen	14031408	1
Caelo	Indische Flohsamen	14246603	2
Caelo	Indische Flohsamen	12252706	1
Caelo	Indische Flohsamen	15081503	1
Caelo	Indische Flohsamen	15121902	3
Caelo	Indische Flohsamen	15249308	3
Caelo	Indische Flohsamen	15249313	1
Caelo	Indische Flohsamen	3912Q-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	1227506	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12164911-3368319002	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13100602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325706	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12180604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13100605	4
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13310602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13310604	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	19121201	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325716	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325715	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325712	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325713	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13100604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325719	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	11325703	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12164911	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	12164901	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, ge...	13092013B	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304402	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	nachprüfung	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12382806	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101607	12
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187102	20
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187002	3
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101604	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11053916	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	15297605	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	15297603	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	15297601	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187104	8
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304409	5
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304407	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304403	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187106	3
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11053911	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187103	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	1218702	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187101	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	14304401	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101606	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187109	5
Caelo	Isländisches Moos, ge...	13350807	5
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12197002	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12198102	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	1287102	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	2811e-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	4912E-01774	2
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101502	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	11101601	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	12187107	1
Caelo	Isländisches Moos, ge...	13350803	4
Caelo	Isländisches Moos, ge...	9052804	2
Caelo	Jasminblüten	12143203	4
Caelo	Johannisbeeren, schwa...	14212501	1
Caelo	Johannisbeeren, schwa...	12272804	3
Caelo	Johanniskraut, geschn.	3956/V07/14	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	3
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092202	8
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185603	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5061208	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	3213A-01655	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	30011401	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	16041301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092209	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	132203204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185602	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185605	6
Caelo	Johanniskraut, geschn.	111185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185607	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	9297304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Johanniskraut, geschn.	15068105	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	1185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092203	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13091303	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185608	22
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203204	7
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203205	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092201	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5021301	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	1216907	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	19011303	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126910	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126907	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126905	2
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126901	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141920	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141924	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141930	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214924	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12230703	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239702	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239703	8
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239705	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390303	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141912	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390307	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	20080410-3	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	24051301	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	33131-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	3812Q-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	700544	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13141926	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141910	14
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	IntCh:217002	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105801	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	8101202	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052610	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052622	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052629	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1011M-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105812	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	6011405	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141919	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105808	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105818	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105822	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141905	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239701	5
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214190	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105804	2
Caelo	Kaliumhydroxid	13275201	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382611	2
Caelo	Kaliumhydroxid	13275207	1
Caelo	Kaliumhydroxid	17091202	1
Caelo	Kaliumhydroxid	27111310	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057903	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382606	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12382603	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydroxid	12057905	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057912	2
Caelo	Kaliumhydroxid	11165705	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057906	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057908	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12382601	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12295902	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12295901	3
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12275604	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12275602	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12239008	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12066502	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	8031306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	7061302	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12056704	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12056701	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12056703	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12275604-3544411013	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12295903	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12066501	8
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12295904	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	12056702	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	18011301	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	2211a-02173	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	24081203	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	241013010	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	28121205	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	2913M-02173	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	313060	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	15061202	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	11054205	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	13101306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ge. . .	11054204	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un. . .	284875	2
Caelo	Kalmuswurzelstock, un. . .	12066501	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, un. . .	13127801	1
Caelo	Kamillenblüten	12244803	1
Caelo	Kamillenblüten	13288410	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3478312171	1
Caelo	Kamillenblüten	11214802	3
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3546411013	1
Caelo	Kamillenblüten	12244804	2
Caelo	Kamillenblüten	19041306	1
Caelo	Kamillenblüten	20021313	1
Caelo	Kamillenblüten	13210903	1
Caelo	Kamillenblüten	12111904	2
Caelo	Kamillenblüten	12337601	2
Caelo	Kamillenblüten	12244802	6
Caelo	Kamillenblüten	22111202	1
Caelo	Kamillenblüten	22111201	1
Caelo	Kamillenblüten	121111903	1
Caelo	Kamillenblüten	22081202	1
Caelo	Kamillenblüten	12244803	4
Caelo	Kamillenblüten	12294802	19
Caelo	Kamillenblüten	27091203	1
Caelo	Kamillenblüten	19111207	1
Caelo	Kamillenblüten	17101204	1
Caelo	Kamillenblüten	16111202	1
Caelo	Kamillenblüten	22011303	1
Caelo	Kamillenblüten	12299703	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenblüten	26081303	1
Caelo	Kamillenblüten	12337608	2
Caelo	Kamillenblüten	31051314	1
Caelo	Kamillenblüten	11214805	1
Caelo	Kamillenblüten	11101203	1
Caelo	Kamillenblüten	AKD5	1
Caelo	Kamillenblüten	IntCh:313011	1
Caelo	Kamillenblüten	10081201	1
Caelo	Kamillenblüten	12337607	3
Caelo	Kamillenblüten	5081201	1
Caelo	Kamillenblüten	13288405	3
Caelo	Kamillenblüten	13288403	1
Caelo	Kamillenblüten	13210905	1
Caelo	Kamillenblüten	13061201	1
Caelo	Kamillenblüten	12361707	2
Caelo	Kamillenblüten	12361706	1
Caelo	Kamillenblüten	2914A-01452	1
Caelo	Kamillenblüten	12294804	1
Caelo	Kamillenblüten	11214810	1
Caelo	Kamillenblüten	12294802	1
Caelo	Kamillenblüten	15090003	2
Caelo	Kamillenblüten	12244602	1
Caelo	Kamillenblüten	1229804	1
Caelo	Kamillenblüten	12059606	2
Caelo	Kamillenblüten	11218501	1
Caelo	Kamillenblüten	315I-01452	1
Caelo	Kamillenblüten	14276804	3
Caelo	Kamillenblüten	13210906	1
Caelo	Kamillenblüten	15258504	1
Caelo	Kamillenblüten	13210905	3
Caelo	Kamillenblüten	12361701	4
Caelo	Kamillenblüten	12361704	1
Caelo	Kamillenblüten	12361706	3
Caelo	Kamillenblüten	12361707	5
Caelo	Kamillenblüten	13011406	1
Caelo	Kamillenblüten	13031306	1
Caelo	Kamillenblüten	13111201	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901	3
Caelo	Kamillenblüten	12299701	1
Caelo	Kamillenblüten	15258505	1
Caelo	Kamillenblüten	11169607	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183001	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183005	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206501	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183007	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206507	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15125403	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065906	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065905	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183013	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183009	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	16202410	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232102	3
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338209	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232105	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283010	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11061406	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11041402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202401	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	1313M-01089	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202404	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25111303	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338203	5
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25071402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	505125	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338206	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338201	4
Caelo	Kardamomfrüchte	11309110	4
Caelo	Kardamomfrüchte	13260502-3537411072	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13026003	1
Caelo	Klatschmohnblüten, ge...	12330205	1
Caelo	Kleines Habichtskraut...	3611B111005	2
Caelo	Kleines Habichtskraut...	3611b111005	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295802	4
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295803	3
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295805	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295807	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295808	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	1100801	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295804	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	107063	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	10073208	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	1007306	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100802	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122802	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11366402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11366403	3
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020802	2
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192907	4
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192905	7
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192904	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192903	6
Caelo	Königskerzenblüten, g...	10156901	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192901	4
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12170903	3
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11333402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11233401	6
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020713	5
Caelo	Königskerzenblüten, g...	18031301	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020708	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	13229702	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	13229701	2
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12317104	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12192902	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	1219203	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12170906	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	12170901	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11233402	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020711	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	613M-01475	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	11020902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Königskerzenblüten, g...	16081201	1
Caelo	Königskerzenblüten, g...	521505390	1
Caelo	Koriander	12080905	1
Caelo	Koriander	13010306	2
Caelo	Koriander	12080901	2
Caelo	Koriander	12080906	2
Caelo	Koriander	14031316	1
Caelo	Koriander	16010201	1
Caelo	Koriander	16010209	1
Caelo	Koriander	9285707	1
Caelo	Koriander	13010304	2
Caelo	Koriander	27061305	1
Caelo	Koriander	4091305	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12060203	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	11059206	3
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	10291105	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12232501	3
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	15206601	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	510e-01456	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	613Q-01456	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	11059209	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	11059211	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12060202	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	12060205	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne...	14323302	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	13105003	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12376706	2
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	11037409+110374	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12133909	1
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12133906	2
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	12133901	3
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	13105001	12
Caelo	Krauseminzblätter, ge...	1512Q-01505	1
Caelo	Kubeben	11081903	1
Caelo	Kümmel	1226608	1
Caelo	Kümmel	12226501	9
Caelo	Kümmel	11003217	7
Caelo	Kümmel	15097107	2
Caelo	Kümmel	4061303	1
Caelo	Kümmel	12226603	9
Caelo	Kümmel	12226604	5
Caelo	Kümmel	11378309	1
Caelo	Kümmel	12226605	4
Caelo	Kümmel	11003211	1
Caelo	Kümmel	15097103	3
Caelo	Kümmel	11003201	1
Caelo	Kümmel	10111213	1
Caelo	Kümmel	12343403	1
Caelo	Kümmel	9267815	1
Caelo	Kümmel	12226606	2
Caelo	Kümmel	1509101	1
Caelo	Kümmel	811E-01537	1
Caelo	Kümmel	12226611	3
Caelo	Kümmel	12226614	5
Caelo	Kümmel	6111206	1
Caelo	Kümmel	610E-01537	1
Caelo	Kümmel	12228601	1
Caelo	Kümmel	13306002	8
Caelo	Kümmel	12345	1
Caelo	Kümmel	13306004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kümmel	13041903	1
Caelo	Kümmel	15097110	1
Caelo	Kümmel	15097111	1
Caelo	Kümmel	1222608	1
Caelo	Kümmel	15097115	5
Caelo	Kümmel	15097101	10
Caelo	Kümmel	15097116	1
Caelo	Kümmel	12226608	4
Caelo	Kümmel	150979101	1
Caelo	Kümmel	15409103	1
Caelo	Kümmel	15409104	1
Caelo	Kümmel	15409105	1
Caelo	Kümmel	16308501	1
Caelo	Kümmel	16308503	1
Caelo	Kümmel	2103311537	1
Caelo	Kümmel	13041901	1
Caelo	Kümmel	12226612	10
Caelo	Kümmel	413M	1
Caelo	Kümmel	13397105	9
Caelo	Kümmel	13397104	3
Caelo	Kümmel	15097108	5
Caelo	Kümmel	15097109	2
Caelo	Kümmel	13397102	2
Caelo	Kümmel	11003207	1
Caelo	Kümmel	13367102	1
Caelo	Kümmel	13306008	1
Caelo	Kümmel	13306006	5
Caelo	Kümmel	13306005	3
Caelo	Kümmel	12226504	1
Caelo	Kümmel	13306003	2
Caelo	Kümmel	13091401	1
Caelo	Kümmel	27121202	1
Caelo	Kümmel	12226601	1
Caelo	Kümmel, zerstoßen	14160401	1
Caelo	Kümmel, zerstoßen	13367101	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	2913U-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	3211M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	12157107	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	12135001	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	3411M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	10L15-N06	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249001	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249011	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081206	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081202	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186910	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	140736306	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186905	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	122490911	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14073603	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	2x11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	8
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298308	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239303	2
Caelo	Lapachorinde, geschn.	19061301	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298305	1
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	1
Caelo	Lavendelblüten	11054104	2
Caelo	Lavendelblüten	11054106	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lavendelblüten	6091304	1
Caelo	Lavendelblüten	13185002	1
Caelo	Lavendelblüten	313A-01462	1
Caelo	Lavendelblüten	13185006	1
Caelo	Lavendelblüten	11327903	13
Caelo	Lavendelblüten	11305403	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3389311070	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3415310152	1
Caelo	Lavendelblüten	13185003	11
Caelo	Lavendelblüten	12088003	14
Caelo	Lavendelblüten	11327905	2
Caelo	Lavendelblüten	11054107	1
Caelo	Lavendelblüten	13159601	1
Caelo	Lavendelblüten	12088006	4
Caelo	Lavendelblüten	12031302	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001	28
Caelo	Lavendelblüten	12088002	4
Caelo	Lavendelblüten	27091202	1
Caelo	Lavendelblüten	12088005	4
Caelo	Lavendelblüten	12088001	1
Caelo	Lavendelblüten	13159602	1
Caelo	Lavendelblüten	15061209	1
Caelo	Lavendelblüten	15061201	1
Caelo	Lavendelblüten	13387204	1
Caelo	Lavendelblüten	13336008	1
Caelo	Lavendelblüten	1318501	1
Caelo	Lavendelblüten	19071303	1
Caelo	Leinsamen	12382002	2
Caelo	Leinsamen	12382004	3
Caelo	Leinsamen	11199006	2
Caelo	Leinsamen	28051303	1
Caelo	Leinsamen	11199003	1
Caelo	Leinsamen	28051403	1
Caelo	Leinsamen	16040005	1
Caelo	Leinsamen	4713U02240	1
Caelo	Leinsamen	14262906	2
Caelo	Leinsamen	7370A131104	2
Caelo	Leinsamen	16040002	1
Caelo	Leinsamen	11365504	2
Caelo	Leinsamen	17067204	1
Caelo	Leinsamen	13296702	4
Caelo	Leinsamen	13262702	2
Caelo	Leinsamen	12321601	2
Caelo	Leinsamen	3213A-02240	1
Caelo	Leinsamen	11365507	4
Caelo	Leinsamen	18111302	1
Caelo	Leinsamen	12092102	4
Caelo	Leinsamen	12382006	3
Caelo	Leinsamen	13121207	1
Caelo	Leinsamen	13140305	1
Caelo	Leinsamen	13262703	3
Caelo	Leinsamen	12321607	1
Caelo	Leinsamen	13262704	2
Caelo	Leinsamen	1326703	2
Caelo	Leinsamen	13296705	5
Caelo	Leinsamen	13296707	1
Caelo	Leinsamen	12321606	2
Caelo	Leinsamen	13412804	1
Caelo	Leinsamen	15006005	1
Caelo	Leinsamen	11365508	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Leinsamen	15006601	1
Caelo	Leinsamen	11177305	1
Caelo	Leinsamen	15321902	1
Caelo	Leinsamen	12321604	3
Caelo	Leinsamen	15006602	2
Caelo	Leinsamen	15061201	1
Caelo	Leinsamen	16040001	1
Caelo	Leinsamen	15053702	1
Caelo	Leinsamen	12321602	4
Caelo	Leinsamen	1232006	1
Caelo	Leinsamen	12186901	2
Caelo	Leinsamen	15006607	1
Caelo	Leinsamen	12092104	2
Caelo	Leinsamen	15006605	1
Caelo	Leinsamen	12092103	3
Caelo	Leinsamen	16011403	1
Caelo	Leinsamen	16011405	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169009	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169010	2
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169012	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	4312M-02150	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169006	3
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169003	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169002	2
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	1181608	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	11181609	3
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	107063	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	10249313	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	13385005	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12169008	4
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	11181611	3
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12189002	1
Caelo	Liebstockelwurzel, ge...	12189001	1
Caelo	Lindenblätter, geschn.	1611A121120	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	Int.Ch:210140	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403-348012102	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101701	6
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702-3355319071	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	8
Caelo	Lindenblüten, geschn.	3212M-01474	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	28031302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	272958	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	25091206	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15111301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15068302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	1913E-01474	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101708	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	9206604	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	268709	4
Caelo	Lindenblüten, geschn.	10273606	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403	5
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086306	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	1210702	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170701	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170703	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101702	9
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086307	3
Caelo	Lorbeerblätter	12299106	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13018902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13199202	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019801	6
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019805	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13108801	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13108802	13
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13317903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	17121305	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	2112122165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B100902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	Ch. -B.: 13019802	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	Int. Ch.: 318090	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019802	24
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019802-3395310101	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12252101	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	20111202	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236005	7
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236002	10
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	7341703	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236003	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	7131-02165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	806212165	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	8111205	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	10121602	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	1103011	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	10121610	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030313	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030314	6
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11371903	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	12236001	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030309	5
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	7031305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11217107	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11030311	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11217109	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	1127102	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	9011403	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11371904	3
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11371907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	1137907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	107063	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	13091305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne W...	11371902	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	8120	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003306	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003308	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166504	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003312	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	1225101	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363102	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363103	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	15407703	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363110	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363109	4
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363108	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363107	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363106	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363104	4
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12363105	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003309	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	10024710	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A-120606	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	16161303	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	13329702	10
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	13329704	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	13329705	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166501	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166502	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14166504	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14376602	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	16161308	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	14376603	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003307	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, gesc...	12367916	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134202	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	4331b111205	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13355801	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029306	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029302	26
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134205	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134203	14
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134201	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029304	6
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021707	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	713M-01675	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021709	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704-3372319032	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275703	5
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	17121-03283	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275706	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704	4
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1227501	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1225702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349307	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349306	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349305	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275701	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	82230309	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349302	3
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326213	3
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326211	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10051301	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188805	13
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	62487517	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381601	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	19071203	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188807	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188806	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	4912E-01685	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188801	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188803	10
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188704	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188703	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188702	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1512I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354612	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354615	9
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354618	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354604	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194713-3490312103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	4013E-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194701	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194707	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194713	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194721	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194706	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	16094004	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1.02.14	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C004	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	13194702	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345615	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	9L15-N01	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141808	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141811	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354610	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141806	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354608	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354609	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1021401	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354605	5
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354613	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345624	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345623	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345609	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11345606	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	1108024-01	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141803	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12354606	5
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141814	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	5210I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141817	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	10371111	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369252	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	90744129	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369525	7
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369526	18
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12119901/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138516	6
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138521	6
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12336914	7
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12336915	4
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13030107	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13183702	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	3612E-01835	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13183709	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	6012014B	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	13030104	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12336942	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	10104201	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11231005	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11231006	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11231025	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369509	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11369529	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	113695625	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	11194001	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12119906/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138515	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	12138522	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta...	1213E-01835	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta. ...	1218521	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta. ...	12336926	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta. ...	12c27-n06	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Hepta. ...	12336916	3
Caelo	Maisgriffel, geschn.	280363	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	3712Q-02333	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277207	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280405	11
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277202	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325902	3
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325904	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	8
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325907	4
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280404	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325905	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277201	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13381501	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277205	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168901	5
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168902	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168903	11
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168904	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168906	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113303	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168909	5
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168910	10
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113304	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168905	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212710	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212711	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	6051302	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212707	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212704	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212713	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113310	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212708	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168912	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168908	9
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168907	4
Caelo	Majorankraut, gerebelt	9292602	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	27011402	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	20111302	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	1412M-01501	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174213	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310009	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174207	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290517	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310004	5
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290515	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290510	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290502	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	28061203	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	3912A-01501	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310006	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174217	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	14073902	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310001	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310008	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357902	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357903	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040101	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	20061201	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040105	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301	7
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187505	3
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501-3414310132	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187404	6
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187401	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301-3409310112	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351307	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	23051205	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	8121202	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351309	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	18111303	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	27021301	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187402	12
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	3912E-01464	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351301	3
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040106	10
Caelo	Malvenblüten, geschn.	Vorführprüfung	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	Nachprüfung	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267302	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13040402	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.		1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187502	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501	8
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187405	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357904	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	9311104	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267303	2
Caelo	Mangansulfat-Monohydrat	123825	1
Caelo	Mangansulfat-Monohydrat	91547399	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308802	2
Caelo	Manna, gepulvert	15101306	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101312	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001402	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308909	1
Caelo	Manna, gepulvert	11071311	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308907	1
Caelo	Manna, gepulvert	11003611	1
Caelo	Manna, geschn.	13127003	6
Caelo	Manna, geschn.	25071403	1
Caelo	Manna, geschn.	15219005	1
Caelo	Manna, geschn.	15219003	2
Caelo	Manna, geschn.	14001303	3
Caelo	Manna, geschn.	11041401	1
Caelo	Manna, geschn.	2713M-01843	1
Caelo	Manna, geschn.	25111301	1
Caelo	Manna, geschn.	14001315	1
Caelo	Manna, geschn.	14001310	1
Caelo	Manna, geschn.	14001308	1
Caelo	Manna, geschn.	15219010	2
Caelo	Manna, geschn.	1308913	1
Caelo	Manna, geschn.	28101404	1
Caelo	Manna, geschn.	11308911	4
Caelo	Manna, geschn.	11308909	2
Caelo	Manna, geschn.	11308907	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Manna, geschn.	11061404	1
Caelo	Manna, geschn.	11308901	2
Caelo	Manna, geschn.	14001305	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189113	8
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189112	14
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189109	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189106	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189107	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189115	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189105	9
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189108	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189116	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	15409204	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	1289112	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	13326202	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	18111301	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	27111203	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	46111-02233	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	Ch.B.: 11126702	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189104	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	13342003	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12198107	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189111	5
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701,	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270612	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	912a-02233	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270613	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126705	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270614	5
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126704	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270615	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270610	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126703	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	1313702	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	13130704	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	13130702	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10315909	2
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10315911	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	18041303	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	13130701-3492411030	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	1035911	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10365605	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10315906	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10365604	5
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10365603	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10365602	3
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10365601	9
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	13130701	3
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	17121204	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10315907	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	10315910	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	13386703-3543411013	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	30101306	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	62607127	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	intch: 318080	1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .		1
Caelo	Mariendistelkraut, ge. . .	13130703	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091703	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13061202	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133803	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133804	7
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133806	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133807	8
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091710	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118001	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118003	4
Caelo	Mateblätter, geschn.	2141A111213	18
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133801	3
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	13341201	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	13132002	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	1210801	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	12101808	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	12101807	2
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	12101804	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstoc...	12101806	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	15121708	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032314	8
Caelo	Melissenblätter, gesc...	15121705	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032310	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	10310912	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	CH.111111	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	10310918	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	2161a120718	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	10310914	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	1535036	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	15350306	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13030801	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13030803	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	2161a121009	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13030804	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13214705	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13214707	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13214720	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	14111319	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	14221701	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	14221705	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	13030805	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032319	5
Caelo	Melissenblätter, gesc...	19041303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	1009	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	10310921	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032316	3
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032302	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032303	3
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032307	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032309	2
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032308	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032315	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	10310919	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...		3
Caelo	Melissenblätter, gesc...	25061303	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	25021301	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	24011407	1
Caelo	Melissenblätter, gesc...	12032311	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266515	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266502	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266518	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344821	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266504	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266509	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266505	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266512	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266521	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135304	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135324	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135326	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135327	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135329	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135330	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344819	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135332	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323184	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15215501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239504	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239507	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239518	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339523	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	180219MC/17239506	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292860	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344810	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171918	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266511	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17011406	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325, 170814MHC	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135310	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171907	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171906	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171902	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344816	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	11227507	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	10076407	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171914	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344812	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	1327H051	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244701	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135305	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135308	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135303	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135301	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135309	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135311	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135323	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15I24-B07-317266	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344814	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135312	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244720	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344807	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244713	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244710	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244709	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135315	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244706	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244705	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135318	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244717	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135317	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244704	4
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	13184801	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238109	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238107	2
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12H28-No6	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	8088701	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12H28-N06	2
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	12/17-N05	1
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	13H28-N03	19
Caelo	Methylrosaniliniumchl...	9238106	1
Caelo	Metoclopramidhydrochl...	15227001	15
Caelo	Metoclopramidhydrochl...	3414U-018969	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	2061508	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339015	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224607	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	1225811	3
Caelo	Midazolamhydrochlorid	133370003	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	13370007	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339002	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339008	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339009	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224603	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224605	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12094512	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224614	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224616	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	11184705	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273412	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273420	9
Caelo	Mistelkraut, geschn.	28101304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	27121305	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29081302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29061201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29101302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266709	9
Caelo	Mistelkraut, geschn.	4313E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294005	16
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712-3450311162	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	26071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266704	16
Caelo	Mistelkraut, geschn.	3813E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	24011401	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	20121303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10091201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10081205	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	6061306	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	1027342010-13	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11021303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273407	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266702	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266703	7
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266705	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266708	9
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266710	7
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712	11
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266713	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	23111204	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294002	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266714	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273418	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	18031303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	17061304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292514	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292506	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14034209	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	1266711	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294004	6
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	12011301	1
Caelo	Molekulardestillierte...	11160012	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026318	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193410	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	1513546	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193404	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	80175158	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193406	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318702	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016905	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026309	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318718	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15065105	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016904	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016908	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	14194408	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016903	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	3413A-03015	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15065102	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193403	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274014	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274013	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	nachprüfung	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274010	11
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274009	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	7
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274002	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274001	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016909	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016907	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274012	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439402	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439405	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184607	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104403	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12318101	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13081310	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125206	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184610	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	1543904	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr .3	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr .2	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238619	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238617	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184613	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14055084	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199711	4
Caelo	Muskatnüsse	12376805	1
Caelo	Muskatnüsse	12376802	2
Caelo	Muskatnuß, gepulvert ...	12102306	1
Caelo	Muskatnuß, gepulvert ...	12102305	2
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380203	6
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380204	1
Caelo	Myrrhe	Nachprüfung	1
Caelo	Myrrhe	15189202	1
Caelo	Myrrhe	12244404	1
Caelo	Myrrhe	12269913	1
Caelo	Myrrhe	10057916	1
Caelo	Myrrhe	11276806	3
Caelo	Myrrhe	11276811	2
Caelo	Myrrhe	12305709	1
Caelo	Myrrhe	12269913	1
Caelo	Myrrhe	14244602	1
Caelo	Myrrhe	15312606	1
Caelo	Myrrhe	28101401	1
Caelo	Myrrhe	30121413	1
Caelo	Myrrhe	14244602	1
Caelo	Myrrhe	13108701	3
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12244406	1
Caelo	Myrrhe	12244411	1
Caelo	Myrrhe	11276810	1
Caelo	Myrrhe	11277105	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12269901	2
Caelo	Myrrhe	12269904	5
Caelo	Myrrhe	12269906	1
Caelo	Myrrhe	25071404	1
Caelo	Myrrhe	12269907	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036902	3
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	12239810	3
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036907	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	80136179	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	12239806	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	11254708	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	11254706	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	80136428	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036909	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decah...	13036910	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	12198517	3
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	11277504	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	13D08-N25	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	15122808	1
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	12198510	2
Caelo	Natriumdihydrogenphos...	12198506	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	6011404	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	8101203	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	11304802	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	3012Q-01892	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13186711	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13186705	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13060103	12
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12109204	6
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12109202	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13060104	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12324703	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12132213	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	11304809	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	1203030-1	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	3313I-01892	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12109205	7
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12132204	11
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	21081204	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	15328602	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13390520	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13390505	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13234205	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13234202	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13234007	4
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13234004	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13186721	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13186706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13186704	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	1307017-02	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	130701701	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	1307017-01	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13060120	7
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13060117	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12356407	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12356403	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12356401	4
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12356303	3
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	1234702	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12324725	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12324708	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12324702	9
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	1219204	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12132503	1
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12132219	10
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	12132203	4
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	11304813	2
Caelo	Natriumhydrogencarbon...	13234005	4
Caelo	Natriumhydroxid Plätz...	15312102	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätz...	12368105	2
Caelo	Natriumhydroxid Plätz...	11070821	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345001	7
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12256606	5
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345004	8
Caelo	Natriummonohydrogenph...	8300209	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169315	4
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345016	9
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345025	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12256602	4
Caelo	Natriummonohydrogenph...	28131-01914	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	71199028	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	83002059	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	AKD7	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	9302617	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12345007	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriummonohydrogenph...	9302613	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169301	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169303	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169309	3
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11169321	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	1169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	11109513	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	10135304	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109003	3
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109102	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	13028103	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	13028003	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	72006059	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109108	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109101	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109109	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	13028001	4
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109106	2
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109104	1
Caelo	Natriummonohydrogenph...	12109002	4
Caelo	Natriumperborat, wass...	13050807	1
Caelo	Natriumperborat, wass...	13050801	2
Caelo	Natriumperborat, wass...	13050805	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157012	23
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157011	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12257902	8
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	205026	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	70706387	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157005	20
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	2013A-01920	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157017	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	61599506	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	18101202	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12257901	11
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157013	4
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157007	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157006	11
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12157001	4
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11294605	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11294504	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	12256902	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11012210	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11012207	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahyd...	11294501	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pen...	80426288	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pen...	26041302	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	21081205	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	1137407	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	12382901	3
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	11374005	2
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325501	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	12382903	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	3481-A-110324	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325505	2
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325502	2
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325504	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	10325503	5
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	11374002	4
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	9300107	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	11374006	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	9300110	1
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	12382905	6
Caelo	Odermennigkraut, gesc...	11374004	8
Caelo	Ölbaumbblätter	12159803	1
Caelo	Ölbaumbblätter	12159805	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	20111207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	14121-01507	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	23051203	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	21061304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	13258804	3
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	28101305	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	2221B121112	17
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	2221A110825	3
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	11212901	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	13258803	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	11212905	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	1121905	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	11212904	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	31121203	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	31081207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	12225704	5
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	13258801	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	13258802	2
Caelo	Orthosiphonblätter, g...	12225702	1
Caelo	Pappelknospen	12027506	1
Caelo	Pappelknospen	70864257	1
Caelo	Pappelknospen	nachprüfung	1
Caelo	Pappelknospen	12027504	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	110049112	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	1011A-01669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12101301	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141202	7
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141203	2
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	15085105	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	2913A-01669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031716	3
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031710	16
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031717	7
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141205	5
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031715	8
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031713	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031707	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031705	5
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031712	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031703	2
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049108	2
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049111	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031714	3
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049113	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031704	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049115	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049114	1
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	11049116	4
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	12031702	2
Caelo	Passionsblumenkraut, ...	13141201	1
Caelo	Petersilienkraut, ger...	12376602	3
Caelo	Petersilienkraut, ger...	12376601	2
Caelo	Petersilienkraut, ger...	51978126	1
Caelo	Petersilienkraut, ger...	12376603	2
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	12080302	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	11172103	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	12080304	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	11172101	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	11038704	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	12080311	2
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	13029403	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	13156003	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	13156005	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	12080309	1
Caelo	Petersilienwurzel, ge...	nachprüfung	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	ChB:311092	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	313A-01503	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12032311	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	4912E-01503	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	14221701	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12032319	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214720	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214707	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214706	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	20061202	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	Nachprüfung	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	268320	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266913	11
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030804	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030805	6
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030806	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030808	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13105001	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030809	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13214705	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11294409	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030807	4
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266904	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	1132803	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11327808	5
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11347609	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266911	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	912E-01505	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266912	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	5091307	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	14083102	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12054149	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266908-343431160	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	6011403	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	14339202	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	161212	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	20111215	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	8101301	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	2181A1209-13	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	2181B090928	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266903	7
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11327801	2
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11294405	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	2181B140205	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11294401	3
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11327803	8
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	276514	4
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	Int.Ch.:313011	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	13030808-3401310161	1
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	11327802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pfefferminzblätter, g...	12266908	9
Caelo	Phenobarbital	12D30-N02	1
Caelo	Phenol	13296902	1
Caelo	Phenol	12223022	1
Caelo	Phenol	12223005	1
Caelo	Phenol	12223014	1
Caelo	Phenol	7061305	1
Caelo	Phenol	12223001	2
Caelo	Phenol	11163801	1
Caelo	Phenol	11163809	1
Caelo	Phenol	12223020	1
Caelo	Phenol	11163802	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	82433349	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	12379903	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	11085803	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	11085807	6
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	12287810	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	12287805	1
Caelo	Podophyllumharz (aus ...	11085811	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266609	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266614	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266703	3
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	2712E-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	11049212	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	13067903	3
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266611	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266601	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	13352701-3518411022	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266708	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	13352701	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266608	7
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266707	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266608	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266705	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	11049202	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	12266611	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blü...	6051301	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	17111201	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	21101302	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	12067402	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	12239203	4
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	13049002	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	13049001	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	4312M-01531	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	12067405	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bi...	27011403	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	11334302	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	12105201	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	12105203	1
Caelo	Preiselbeerblätter, g...	12150205	1
Caelo	Propolis-Trockenextra...	11124101	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10349704	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	12186705	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	12186701	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	12186817	3
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10349705	2
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	3712I-02180	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10049618	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10049606	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	10049614	1
Caelo	Queckenwurzelstock, g...	nachprüfung	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805i.O.	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805	5
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086805	3
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086801	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	111374807	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	4501A120813	2
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374803	2
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11031203	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148804	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.		1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148803	2
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148801	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	9336802	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	11371803	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043825	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043826	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	13193106	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043819	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043817	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043816	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	9071201	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043822	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	13193109	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	23061402	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043809	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	13193104	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepu...	11043816	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	13235203	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057812	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11265902	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057811	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	4612A-02187	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	25111305	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	15101301	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	14155404	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	13235205	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	13235201	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211910	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211908	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	1811a-02187	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	10071302	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057810	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057815	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211906	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11321806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057809	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211901	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057818	3
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211903	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	11057804	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211904	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gesc...	12211902	5
Caelo	Ringelblumenblüten	122221707	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221710	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ringelblumenblüten	12221508	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221709	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221708	3
Caelo	Ringelblumenblüten	13235501	1
Caelo	Ringelblumenblüten	13235502	3
Caelo	Ringelblumenblüten	13235503	3
Caelo	Ringelblumenblüten	12221706	2
Caelo	Ringelblumenblüten	15291501	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221705	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221511	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3435311151	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221513	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3356319071	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221708	14
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235506	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221507	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187611	5
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11221407	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11221409	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12071201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221503	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221506	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	10291904	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187612	16
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187616	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	1187612	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221601	6
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221704	15
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221502	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221701	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	31121202	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	10117006	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	1325502	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235505	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235502	11
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187610	5
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13235501	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	122221704	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	18121301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	19111206	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	21091301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	3061301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	5021305	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	22061203	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	27101201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	295556	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221710	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	8041302	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	3957/V07/14	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	9112013C	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	9121303	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	10117004	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187605	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221707	3
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	11187607	4
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	12221705	5
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	AKD1	1
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	13410202	2
Caelo	Ringelblumenblüten, g...	15040301	1
Caelo	Rosenblüten	12380008	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rosenblüten	13126304	1
Caelo	Rosenblüten	12380004	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304901	3
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11011301	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	10306514	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	10113211	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304908	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304910	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304906	3
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380008	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380007-3357319071	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380001	5
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	12380004	2
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	13194402	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304904	5
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	1319002	1
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	11304912	2
Caelo	Rosenblütenblätter, g...	13194403	4
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128806	3
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193408	6
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	IntCh:313060	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	1812A-01510	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	14082902	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128805	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128802	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	13128801	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	12225902	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193407	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193406	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193405	3
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	14159602	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193404	2
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	1415901	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	14082901	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	15125001	3
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	15125008	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	14159601	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	10139811	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193402	3
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11193403	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	5041302	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	11192408	1
Caelo	Rosmarinblätter, gesc...	28051404	1
Caelo	Roskastanienblätter,...	11063503	4
Caelo	Roskastanienblätter,...	11063504	2
Caelo	Roskastanienblätter,...	13126501	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	12170605	2
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	11293101	5
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	15029505	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	10244407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	12170602	2
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	10244408	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	1024407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	512U-01473	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, gesc...	12170603	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147810	4
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319304	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319302	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147807	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319305	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	8121203	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319301	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147812	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147804	1
Caelo	Safran in Fäden	15101305	1
Caelo	Safran in Fäden	21011403	1
Caelo	Safran in Fäden	12108308	2
Caelo	Safran in Fäden	10184822	1
Caelo	Safran in Fäden	10184811	2
Caelo	Safran in Fäden	12108311	2
Caelo	Safran in Fäden	11071310	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003-3359319071	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370009	12
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370011	12
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3477312161	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3541411092	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266621	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347509	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347510	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347513	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12021302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1209211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12112101	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370001	19
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003	7
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370004	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370006	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370013	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014	9
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370017	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347508	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	123770010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13011405	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	17061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266603	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1513E-01513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15090112	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266605	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15090103	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266606	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266620	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15041304	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	14111315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	140713b	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12380009	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266626	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370015	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056125	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1237003	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347512	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	312010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31081202	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31051315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	279939	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	26081301	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	25061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	24091204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	23101203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	2301C130326	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	111012004	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	2301A140205	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22081203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22061201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	20121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1104211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056104	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056108	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	19071205	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	103311513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	410211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	8011420	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	9121302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056124	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22111203	1
Caelo	Sarsaparille, geschn.	13079201	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	11165310	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	130546	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	11165302	1
Caelo	Sauerampferkraut, ges...	13289502	2
Caelo	Sauerdornbeeren	12217107	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217106	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217111	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217113	2
Caelo	Sauerdornbeeren	12217116	1
Caelo	Sauerdornbeeren	1221707	1
Caelo	Sauerdornbeeren	16224202	1
Caelo	Sauerdornbeeren	11058320	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217103	3
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	12042307	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	12042301	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	10367019	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, ...	10367014	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13200201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	17011308	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288808	10
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	15015402	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13350309	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	15015404	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288803	19
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1359702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159705-3387310190	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	30101305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	20111212	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2658181	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	282573	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2011408	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	311042	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10328915	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375505	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021901	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159706	7
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076302	4
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076306	8
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076307	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12231401	14
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	17101203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	3091201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288801	15
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	613M-01642	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159702	10
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13153702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13091301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	6081304	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159705	7
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021903	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021904	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076301	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159704	7
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11076303	16
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1228803	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1288804	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	2613E-01642	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...		3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288802	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288804	12
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344303	9
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12288809	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	12268801	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344302	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13159702-3464312101	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344309	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375520	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10375507	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13350301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	10328901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344315	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	9101313	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8101201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	1035515	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8051302	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	11021902	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	8041301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344304	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344311	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344305	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344306	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, g...	13344313	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12267703	3
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363005	6
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	13350507	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12338306	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363007	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	70139427	1
Caelo	Schafgarbenblüten, ge...	12363002	6
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	16102013E	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	2311E-01665	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11218404	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	16041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	11280503	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	29071301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	31121207	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12379602	19
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	3313Q-01665	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	12338303	10
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...	3955/V08/14	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges...		3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	H-220313-1	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029107-3436311151	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029107-3418310182	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338311	3
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	27011404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338306-3358319071	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11280512	10
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12379601	11
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	10081301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	8011421	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11306301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	5021302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11306303	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338305	12
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13381805	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338306	5
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11280517	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13381804	3
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	1309106	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12379603	7
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12379606	12
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	130291103	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029104	5
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029108	9
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029107	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029106	12
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	130929105	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	9101311	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12379607	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13029105	4
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12338304	19
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12336306	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	14018508	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	14018503	2
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13381810	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	1408510	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	14018516	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	9121304	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11280511	6
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	15006708	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	12041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	15006720	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	11306304	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	15006713	1
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	13381806	3
Caelo	Schafgarbenkraut, ges. ...	10101205	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178104	4
Caelo	Schlehdornblüten	12178102	9
Caelo	Schlehdornblüten	12178103	3
Caelo	Schlehdornblüten	11206906	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	2
Caelo	Schlehdornblüten	12178105	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	1308660	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086608	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	113744044	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206807	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206808	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11268005	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	25091306	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13276904	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086605	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374402	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206805	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374404	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	2
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10207104	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206603	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374401	12
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206810	7
Caelo	Schlüsselblumenblüten	5021303	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	9021301	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10072509	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206804	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206803	5
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	13087005-3534411072	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	71653517	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	12064506	4
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	12064503	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	13087005	3
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	10382009	2
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	24011301	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	10382012	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	4021410	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	13087004	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	13087001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	13067001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	12064502	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	Int. Ch: 318090	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	212Q-02159	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	5010E-02159	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	10382010	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	10382013	2
Caelo	Schlüsselblumenwurzel...	13087002	7
Caelo	Schöllkraut, geschn.	311092	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	9373913	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12115902	2
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12168801	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12168804	1
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	12168810	4
Caelo	Schwarze Johannisbeer...	80558228	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	14057702	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	13038904	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189307	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	1200970601-13	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12208601	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350208	9
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	25011401	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12208604	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214713	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350202	17
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350209	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097705	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350205	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12009703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097701	14
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350211	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350210	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350207	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12208602	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097702	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293713	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12009702	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051802	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214714	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214708	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14245601	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214706	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214703	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293701	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293702	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131104	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131102	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293710	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131101	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15131105	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12009706	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162808	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162810	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	23061401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	12350202-3369319012	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	2015Q-02244	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16333501	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16272707	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162807	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16272704	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16272703	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097704	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13358302	13
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13358304	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14162802	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	16051810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	13097706	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	14293706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, g...	15214703	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192306	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192305	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221110	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193911	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192307	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192309	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192304	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358902	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358904	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233507	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358906	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326405	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326406	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359903	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121915	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233502	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358901	4
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358903	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13122013b	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359905	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	3081205	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	11052817	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	10013208	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	11052809	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146909	4
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146903	7
Caelo	Schweres basisches Bi...	M468105	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146911	4
Caelo	Schweres basisches Bi...	11052812	2
Caelo	Schweres basisches Bi...	10013213	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146902	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	11052805	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	10F09-N13	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	4513M-01186	1
Caelo	Schweres basisches Bi...	12C08-N06	3
Caelo	Schweres basisches Bi...	12146913	3
Caelo	Schweres basisches Ma...	13123502	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	7011404	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	2091303	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	13123505	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	12135401	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	12135404	1
Caelo	Schweres basisches Ma...	13123504	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270009	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270012	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319105	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319108	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319107	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375702	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	7254a110823	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375706	2
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	13224804	3
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375705	4
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	13224801	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375701	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375704	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepu...	12375705	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv...	14088703	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv...	11193307	1
Caelo	Sennesblätter, gepulv...	14347606	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273115	11
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136703	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3212E-01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	10126502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273116	19
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136704	15
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1803311514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	15101303	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3813E1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306311	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	21011401	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	313082	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2909211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	4113Q1514	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5013U01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306310	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14183805	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316706	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316703	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136724	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2413Q01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273111	11
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136718	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136709	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273114	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2231B13014	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136706	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11041009	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	131316701	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306324	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273113	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273118	7
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1273103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273119	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273105	7
Caelo	Sennesblätter, geschn.	806211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2402211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705-3489312103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273120	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277304	5
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277307	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12369903	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12276111	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277316	5
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18071201	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273107	10
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2402221514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	103311514	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277312	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273101	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115503	8
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273104	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277301	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	111113a	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115501	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	514R1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	9071302	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	711211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5091306	1
Caelo	Sonnenblumenblüten, g...	313A-03521	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13193302	1
Caelo	Spargelwurzelstock, g...	13071002	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362902	7
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225802	7
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	28061301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	16101304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	31051316	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	17071201	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1362903	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	19121202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362901	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410612	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25091305	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315714	3
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	14199202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113005	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096307	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362903-3388311070	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362903	42
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113004-3488312172	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15096308	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15321102	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25021303	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15111302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	15101204	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	25041301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10328702	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	20111208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	4271A100615G	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113001	8
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	23121304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	4021411	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	6111209	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	8061208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10011402	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315705	2
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315711	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	10315715	9
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	11061304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1213E-03556	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	22021302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225801	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225804	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12362906	9
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113006	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113007	9
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113008	5
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113010	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1313007	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13232401	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410601	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410603	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	12225803	4
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	20111304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13410611	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	13113004	18
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	1021309	1
Caelo	Spitzwegerichblätter,...	2031302	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289206	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	19071201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307607	2
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307601	4
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	8061204	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	22111303	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307606	9
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289207	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307602	2
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	24081202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25091301	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25101205	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	nachprüfung	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289201	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	107063	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	10335410	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12231703	3
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	10335403	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289003	1
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289205	3
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289202	10
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	12289203	5
Caelo	Steinklee Kraut, geschn.	612M-01664	1
Caelo	Sternanis	11314103	3
Caelo	Sternanis	5111206	1
Caelo	Sternanis	10169101	1
Caelo	Sternanis	11314104	1
Caelo	Sternanis	12226211	1
Caelo	Sternanis	10376405	1
Caelo	Sternanis, geschn.	16253201	2
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382802	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382805	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204-3463312101	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12382806	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204	5
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	14061311	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204	10
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189203	6
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	11216103	2
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	13091205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	17101205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189204-3458312120	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291007	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	1289203	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	7101303	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291008	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	14312904	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	5021304	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	12189203	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	15021301	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut,...	10291009	4
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	13040401	3
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	9267604	1
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	10244507	1
Caelo	Stockrosenblüten, ges...	13040402	2
Caelo	Sulfamerazin	10218401	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351903	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	10011301	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227112	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	277004	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104504	5
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13194101	7
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351910	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	18121302	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	24131-02151	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	6381A-121126	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	638a120806	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104503	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227101	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1135904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351906	5
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351913	2
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1351911	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351905	5
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	10110912	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	13037904	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	13037902	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	12267104	3
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	281844	2
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.	12267103	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungesch.		1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326701	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326707	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381817	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381814	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381808	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381812	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326703	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381818	2
Caelo	Talkum	12267424	6
Caelo	Talkum	28121201	1
Caelo	Talkum	12267412	8
Caelo	Talkum	15061301	1
Caelo	Talkum	13146302	11
Caelo	Talkum	1205046-01	3
Caelo	Talkum	12111301	1
Caelo	Talkum	13146312	5
Caelo	Talkum	11318312	2
Caelo	Talkum	13146308	7
Caelo	Talkum	11318311	3
Caelo	Talkum	12267401	5
Caelo	Talkum	11164313	1
Caelo	Talkum	11164306	2
Caelo	Talkum	11318301	1
Caelo	Talkum	9218303	1
Caelo	Talkum	12267423	3
Caelo	Talkum	2011406	1
Caelo	Talkum	13146315	1
Caelo	Talkum	11318323	1
Caelo	Talkum	11318324	4
Caelo	Talkum	11318335	4
Caelo	Talkum	13146307	4
Caelo	Talkum	13146316	3
Caelo	Tang, geschn.	11351111	1
Caelo	Tang, geschn.	14071502	1
Caelo	Tang, geschn.	11351109	1
Caelo	Tang, geschn.	11352209	1
Caelo	Tang, geschn.	1313E-01558	1
Caelo	Tang, geschn.	280172	5
Caelo	Taubnesselblüten	2101301	1
Caelo	Taubnesselblüten	10081206	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371608	1
Caelo	Taubnesselblüten	12152402	2
Caelo	Taubnesselblüten	15299101	1
Caelo	Taubnesselblüten	52470437	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371613	2
Caelo	Taubnesselblüten	11371604	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371611	2
Caelo	Taubnesselblüten	9231005	1
Caelo	Taubnesselblüten	12275802	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371609	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taubnesselblüten	11371610	5
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371705	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	pzn4269354	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371706	3
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371712	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371711	2
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371703	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371708	5
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	1137170301-15	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371707	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371702	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371709	1
Caelo	Taubnesselkraut mit B...	11371701	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268605	4
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268606	13
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097609	6
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	3711B120628	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	8021302	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	1523	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	15224102	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12379601	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097602	2
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268608	13
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097605	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097608	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097611	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	1212E-01629	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268601	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	12268602	18
Caelo	Tausendgüldenkraut, g...	11097612	17
Caelo	Teufelskrallenwurzel	6331B110426	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031810	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031803	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031801	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031811	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	4714M-07000	1
Caelo	Theriak, gepulvert	412091-2P	1
Caelo	Theriak, gepulvert	1513E-01351	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15101307	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15026403	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407306	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289312	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289306	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289305	3
Caelo	Theriak, gepulvert	12289301	4
Caelo	Theriak, gepulvert	13407304	2
Caelo	Theriak, gepulvert	11082413	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082409	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082408	1
Caelo	Theriak, gepulvert	2021301	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312504	2
Caelo	Theriak, gepulvert	15312501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	14156501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	9
Caelo	Theriak, gepulvert	11081515	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189401	4
Caelo	Theriak, gepulvert	12189404	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theriak, gepulvert	12289304	1
Caelo	Thiomersal	10296413	1
Caelo	Thiomersal	21051507	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048313	2
Caelo	Thymian, gerebelt	11021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309	6
Caelo	Thymian, gerebelt	13048308	2
Caelo	Thymian, gerebelt	10365815	5
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	6
Caelo	Thymian, gerebelt	11345006	9
Caelo	Thymian, gerebelt	273909	4
Caelo	Thymian, gerebelt	4622A120111	57
Caelo	Thymian, gerebelt	4622A110728	40
Caelo	Thymian, gerebelt	9366310	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365803	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365807	4
Caelo	Thymian, gerebelt	13081301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048301	19
Caelo	Thymian, gerebelt	13011402	1
Caelo	Thymian, gerebelt	12111201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345001	2
Caelo	Thymian, gerebelt	1021307	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4041301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	6111205	1
Caelo	Thymian, gerebelt	8061206	1
Caelo	Thymian, gerebelt	1134514	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345013	7
Caelo	Thymian, gerebelt	11121306	1
Caelo	Thymian, gerebelt	1134006	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365816	3
Caelo	Thymian, gerebelt	11345003	2
Caelo	Thymian, gerebelt	14119001	2
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309-3475312161	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29101301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25091208	1
Caelo	Thymian, gerebelt	22021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15104301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048314	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048302	2
Caelo	Thymian, gerebelt	130448301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345011	19
Caelo	Thymian, gerebelt	4021512	1
Caelo	Thymian, gerebelt	1213Q-01688	1
Caelo	Thymian, gerebelt	16011401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15101201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15104401	1
Caelo	Thymian, gerebelt		2
Caelo	Thymian, gerebelt	21121204	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345010	7
Caelo	Thymian, gerebelt	25041302	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25091304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	26021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29011303	1
Caelo	Thymian, gerebelt	23021304	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc...	22061202	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267201	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267605	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267608	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267609	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc...	12267606	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	122676707	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	11003013	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267007	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	11003009	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	11003004	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267604	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267602	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	110030009	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267610	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	12267609	4
Caelo	Tonkabohnen	12145101	3
Caelo	Tonkabohnen	12144101	1
Caelo	Tonkabohnen	1078C	1
Caelo	Tonkabohnen	20111312	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216803	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040707	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040704	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040709	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14140001	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040715	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	411082-2-P	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	30011405	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040717	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216802	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	2512A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	25022014A	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040702	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102011	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15085501	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	1914A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178202	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178206	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15364302	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040701	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	4753268	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008005	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	521305-420	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14140006	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008001	3
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216806	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216801	5
Caelo	Tormentillwurzelstock	10081203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102010	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008002	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216805	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	3
Caelo	Tragant, gepulvert	1327802	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085607	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085606	5
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	4
Caelo	Tragant, gepulvert	14162207	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14162207	2
Caelo	Tragant, gepulvert	14162205	7
Caelo	Tragant, gepulvert	14162204	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277802	4
Caelo	Tragant, gepulvert	13204703	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tragant, gepulvert	12285408	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285405	1
Caelo	Tragant, gepulvert	1228503	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108806	2
Caelo	Tragant, gepulvert	13204705	7
Caelo	Tragant, gepulvert	13204702	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277801	1
Caelo	Tragant, gepulvert	7021402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204701	6
Caelo	Tragant, gepulvert	13095208	3
Caelo	Tragant, gepulvert	15041303	2
Caelo	Tragant, gepulvert	9081202	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14011302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285403	4
Caelo	Tragant, gepulvert	12285402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15041302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	20111305	1
Caelo	Tragant, gepulvert	8081201	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108801	1
Caelo	Tragant, gepulvert	11128905	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15121203	1
Caelo	Tricalciumphosphat	1056303	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056209	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056213	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056212	1
Caelo	Trichloressigsäure	6091306	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056203	3
Caelo	Trichloressigsäure	10379401	3
Caelo	Trichloressigsäure	11011306	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135201	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135203	1
Caelo	Trichloressigsäure	3071204	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135210	4
Caelo	Trichloressigsäure	12g04m11	1
Caelo	Trichloressigsäure	10130802	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135207	5
Caelo	Trockenperlen Caelo o. . .	12382204	1
Caelo	Trockenperlen Caelo o. . .	11005811	1
Caelo	Trockenperlen Caelo o. . .	11005813	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347203	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347204	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	12287902	4
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	1303872	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13232107	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007-3284310662	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10291007	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	3
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124008	2
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038701	4
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10011403	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	1021308	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026701	2
Caelo	Veilchenwurzel	13113404	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026704	5
Caelo	Veilchenwurzel	nachprüfung	2
Caelo	Veilchenwurzel	1026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026706	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Veilchenwurzel	13113402	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113401	2
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368904	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	8111202	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	11369301	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12295702	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368902	7
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12295704	7
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	14079304	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	7102427	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	12368903	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	4301A100126	2
Caelo	Vogelknöterichkraut, ...	4312M-01674	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040502	2
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	4551B130902	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	10359117	2
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	14212403	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040502-3283310662	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040504	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040501	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13040503	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13254401	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	211e-01686	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	14212411	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	10359116	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13254404	1
Caelo	Vogelmierenkraut, ges...	13254403	2
Caelo	Wacholderbeeren	12113701	1
Caelo	Wacholderbeeren	12330501	1
Caelo	Wacholderbeeren	12028608	1
Caelo	Wacholderbeeren	12028601	1
Caelo	Wacholderbeeren	2890a101201	3
Caelo	Wacholderbeeren	12330504	1
Caelo	Wacholderbeeren	12028604	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers...	13031302	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers...	13367302	1
Caelo	Wacholderbeeren, zers...	14149502	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	nachprüfung	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	10375809	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	10375812	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	10375802	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	91789309	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103509	3
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103510	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103513	2
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	12103514	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	18031304	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	4409M-01621	1
Caelo	Waldmeisterkraut, ges...	52236077	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126008	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603	17
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103009	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103004	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064910	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603-341930192	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126003	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126004	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1414Q01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064904	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Walnussblätter, geschn.	25041404	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064903	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3051301	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064902	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	414Q1499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103001	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103005	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103010	7
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124601	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124602	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124604	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1214603	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1313M-01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	10050413	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103003	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103008	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064909	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	8071502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064906	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124605	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124607	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	nachprüfung	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	4713U01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3712Q-01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124502	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016604	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016602	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016605	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325606	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325603	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325605	2
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354304	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	14031315	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369102	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354306	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	4
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369101	6
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	5
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034302	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034301	4
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	10325606	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221As101202	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374510	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	91338319	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374506	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	913Q-02134	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	3
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11081803	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	2185206	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	272101	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	21011302	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180701	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185210	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185207	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185202	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185201	6
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073210	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	4312E-01305	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073201	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	9071301	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705-3530411072	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180702	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185208	15
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185206	6
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073208	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	22011304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	2412E-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	28031318	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	29121201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12117701-3371319012	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13200202-3481312102	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	412041	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	21061307	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	9378908	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	31101303	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	7071201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	16081304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12041301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12064506	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326108	15
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	12117701	8
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	1031301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326109	3
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13071301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13200201	4
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13355906	2
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	15101302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	16081302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	613M-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	18031305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	2081305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326107	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	10326104	5
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	13200203	9
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	14267909	1
Caelo	Weidenröschenkraut, k...	15011411	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	13200203	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	13104702	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	11347311	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	10194216	1
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	11347318	2
Caelo	Weidenröschenkraut, s...	11347316	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112807	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	14107803	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140804	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140805	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140810	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120012-3421310191	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120008	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112809	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120007	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	4614M-02030	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803-3494411030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	100546	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140809	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	1210001	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	1210005	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120006	3
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	13276703	3
Caelo	Weißdornblätter mit B...	IntCh:313082	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	52467476	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	16025802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	15188802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1518802	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1412M-01485	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1225107	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225103	5
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1222514	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	10273511	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	10273415	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	2225104	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	10273512	2
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225207	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	109076	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	11068206	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	10273514	1
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225104	12
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225107	6
Caelo	Weißdornblätter mit B...	12225108	7
Caelo	Weißdornblätter mit B...	1221707	1
Caelo	Weißdornblüten	13253303	1
Caelo	Weißdornblüten	13253304	2
Caelo	Weißdornblüten	13010403	5
Caelo	Weißdornblüten	13010402	2
Caelo	Weißdornblüten	11068209	3
Caelo	Weißdornblüten	11068206	1
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	11068204	1
Caelo	Weißdornblüten	25101301	1
Caelo	Weißdornblüten	21051301	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	3
Caelo	Weißdornblüten	11068209	1
Caelo	Weißdornblüten	11068208	1
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	7121201	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326304	1
Caelo	Weißdornfrüchte	11278202	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13367203	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326306	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326307	3
Caelo	Weißdornfrüchte	13101402	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326308	2
Caelo	Weißer Ton	13041835	3
Caelo	Weißer Ton	82043269	1
Caelo	Weißer Ton	11350106	2
Caelo	Weißer Ton	11350125	6
Caelo	Weißer Ton	13041803	2
Caelo	Weißer Ton	11350107	1
Caelo	Weißer Ton	10176518	1
Caelo	Weißer Ton	10176530	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weißer Ton	11041610	1
Caelo	Weißer Ton	63033516	1
Caelo	Weißer Ton	11350107	5
Caelo	Weißer Ton	11041623	2
Caelo	Weißer Ton	11350124	4
Caelo	Weißer Ton	11350115	1
Caelo	Weißer Ton	13041834	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12103003	12
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285806	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285803	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381902	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381905	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	277513	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	272957	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	2213M-01611	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	1911E-01611	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13387008	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355803	36
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174401	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	15408304	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355808	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	24
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355802	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	1108508	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285802	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174402	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285805	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	6101203	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285804	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7031301	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285809	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285811	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355804	10
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355805	5
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355807	11
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7011401	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174403	1
Caelo	Wundkleeblüten, grob ...	13104301	2
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374303	2
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374304	1
Caelo	Ysopkraut, geschn.	13143902	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242815	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	11306016	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242806	2
Caelo	Zimtrinde, gepulvert ...	12242818	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304407	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304401	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304415	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309909	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151902	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	25111307	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357909	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304402	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13231603	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309908	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	3
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151905	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304409	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357912	2
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13231601	2
Caelo	Zimtrinde, Stangen	12148904	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	CH:001/0913	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	81554199	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095601	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257818	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257809	4
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257802	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095621	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	4012Q-02798	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257816	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	110500201	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149703	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149701	5
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301503	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13341301	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301501	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301509	4
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217404	1
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217402	2
Caelo	Zitronenschalen, gesc...	12217401	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	13037702	1
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	12137507	4
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	12137505	2
Caelo	Zitronenverbenenblätt...	10018208	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13165504	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	15277101	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	15352606	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12344605	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13165501	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12007504	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	11091603	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	11091607	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	111091607	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12125303	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	12125304	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13010102	6
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	25111304	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	13010106	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	11091604	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, ge...	nachprüfung	1
Caesar & Lorenz	Kümmel	12226609	5
Caesar & Lorenz	Schafgarbenkraut, ges...	12379605	5
Caesar & Loretz	Weißer Ton	13041801	4
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumchlorid-Hexa...	13064223	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(1)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(2)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199712	1
Caesar & Loretz GmbH	Thiomersal	12275218	1
Caesar & Loretz GmbH	Weißdornblüten	11068206	5
Caesar & Loretz GmbH ...	Bitterer Fenchel	11016319	4
Caesar & Loretz GmbH ...	Brennnesselblätter, g...	10291405	3
Caesar & Loretz GmbH ...	Himbeerblätter, geschn.	10013408	3
Caesar & Loretz GmbH ...	Malvenblüten, geschn.	10357901	2
Caesar & Loretz GmbH ...	Salbeiblätter, geschn.	11056109	8
Caesar & Loretz GmbH ...	Schwarze Senfsamen, g...	11276701	3
Caesar & Loretz GmbH ...	Sennesblätter, geschn.	11277303	6
Caesar & Loretz GmbH ...	Sennesblätter, geschn.	11041012	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH ...	Spitzwegerichblätter, ...	10315707	5
Caesar & Loretz GmbH ...	Süßholzwurzel, geschält	11034014	4
Caesar & Loretz GmbH ...	Tinnevely-Sennesfrüch...	11003003	1
Caesar & Loretz GmbH ...	Kaliumhydroxid	12057902	2
Caesar & Loretz GmbH ...	Salbeiblätter, geschn.	11056121	4
Caesar & Loretz GmbH ...	Schwarzkümmelsamen	LMV1505024	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Aluminiumchlorid-Hexa...	12047508	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Anis	12226402	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094705	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094711	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094705	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094707	8
Caesar & Loretz GmbH,...	Brennnesselblätter, g...	10291423	9
Caesar & Loretz GmbH,...	Enzianwurzel, geschn.	12244603	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Goldrutenkraut, geschn.	11207014	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	9267824	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	11003213	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Mateblätter, geschn.	13118002	10
Caesar & Loretz GmbH,...	Natriumhydrogencarbon...	13060102	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Quendelkraut, geschn.	11374802	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370002	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	11347502	6
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370016	8
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370010	18
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, g...	11207010	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277308	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277314	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	12273103	15
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	13136708	7
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevely-Sennesfrüch...	12267603	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevely-Sennesfrüch...	12267601	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevely-Sennesfrüch...	11003014	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevely-Sennesfrüch...	11003012	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Efeublätter, geschn.	12225606	5
Caesar & Loretz/ Noweda	Schweres basisches Bi...	12145701	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Ysopkraut, geschn.	11374301	1
Caesar & Loretz/Noweda	Anis	153986002	1
Caesar & Loretz/Noweda	Kümmel	15056601	1
Caesar & Loretz/Noweda	Kümmel, zerstoßen	16073201	1
Caesar&Loretz GmbH D-...	Sennesblätter, geschn.	12115504	5
Caesar&lorenz,Phoenix	Echtes Labkraut, gesc...	14019215	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Echtes Labkraut, gesc...	14019206	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	14163104	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Majorankraut, gerebelt	14181005	1
Caesar&lorenz,Phoenix	Metoclopramidhydrochl...	14193101	2
caesar&lorenz,Phönix	Isländisches Moos, ge...	14304404	2
Caesar/ Noweda	Schwarze Senfsamen, g...	14293711	3
Caesar/Lorenz	Kamillenblüten	12337610	2
Caesar/Noweda	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	2
Caesar/Noweda	Bärlappkraut, geschn.	1255008	1
Caesar/Noweda	Bitterkleeblätter, ge...	1510U-01517	1
Caesar/Noweda	Flohsamen	12276501	3
Caesar/Noweda	Flohsamen	11185817	3
Caesar/Noweda	Hauhechelwurzel, gesc...	71015/3	2
Caesar/Noweda	Heidekraut, geschn.	4911I-03224	1
Caesar/Noweda	Holunderblüten, gereb...	4910A-01471	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276516	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276503	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276509	3
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	12338211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	2013E-01089	1
Caesar/Noweda	Königskerzenblüten, g...	2810E-01475	1
Caesar/Noweda	Koriander	2010M-01539	1
Caesar/Noweda	Leberblümchenkraut, g...	11254608	1
Caesar/Noweda	Queckenwurzelstock, g...	12186813	6
Caesar/Noweda	Theriak, gepulvert	12289309	1
caeser&loretz, 09.11....	Podophyllumharz (aus ...	11085813	1
Caleo/ Anzag	Wermutkraut, geschn.	11285810	7
calo	Bärlappkraut, geschn.	11255006	1
carotech	Tocomax 20%	A3_200003_1/5	1
Cealo	Indische Flohsamen	12276502	5
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexa...	11354615	1
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexa...	112354615	1
Cealo	Spitzwegerichblätter,...	12362907	5
celo	Brunnenkressekraut, g...	nachprüfung	1
celo	Echtes Labkraut, gesc...	nachprüfung	1
celo	Schafgarbenkraut, ges...	nachprüfung	1
Celo	Odermennigkraut, gesc...	11374003	1
Changsha staherb natu...	Amygdalin	STA-13032202	1
Chiesi/Phönix	Schwarzkümmelsamen	14359906	3
China Medica	Himbeerblätter, geschn.	13086703	1
china medica 14.06.2013	Angelikawurzel	98019	1
china medica 14.06.2013	Froschlöffelwurzel, g...	30065	1
china medica 14.06.2013	Rhabarberwurzel, gesc...	20072	1
china medica 14.06.2013	Zimtrinde, geschn.	210842	1
china medica 14.06.2013	Zimtrinde, Stangen	210810	1
china medica 14.06.2013	Zitronenschalen, gesc...	101201H045	1
Clariant - Mindel-Food	Bentonit	1301	1
Creapure	Kreatin	515941	1
Defektur	Bitterer Fenchel	57/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	52/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	26813035/12	1
Defektur	Bitterer Fenchel	7/13	1
Defektur	Kamillenblüten	29/13	1
Defektur	Kamillenblüten	56/12	1
Defektur	Kamillenblüten	10/13	1
Defektur	Kamillenblüten	59/13	1
Degussa / falcento	Kreatin	422031	1
Denk	D-(+)-Mannose	R-4680	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	120905	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	100804	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Mo...	140804	1
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsä...	WE14020002	1
Dr. Behr GmbH	Dimercaptobernsteinsä...	WE14070074(003)/14G	1
Dr. Wolff	Methadonhydrochlorid	16F24-B02	1
Dr.Behr GmbH	Dimercaptobernsteinsä...	WE15060032/D1/150500	1
ebert u.jacobi	Mariendistelfrüchte	287527	1
Ebert-Jacobi	Methadonhydrochlorid	16135306	1
Erfurter Ölmühle	Leinsamen		1
Erika apotheke	Brennnesselblätter, g...	12184003	24
Erika apotheke	Brennnesselblätter, g...	12195001	11
Erika apotheke	Erdrachkraut, geschn.	11101412	1
Erika apotheke	Mariendistelfrüchte	11126704	3
Eu Rho	Natriumhydrogencarbon...	1203030-01	13
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa...	d024a	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa...	2512I01095	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexa...	1106017-01	2
EuRho	Magnesiumsulfat-Hepta...	3512M-01835	1
EuRho	Natriumsulfat-Decahyd...	1210005-01	3
EuRho	Tricalciumphosphat	13031203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eurho/Noweda	Schwarze Senfsamen, g...	13356304	1
Eurho/Phoenix	Midazolamhydrochlorid	12L17-N10	1
euro	Natriumhydrogencarbon...	110902901	1
Euro / Jenne	Magnesiumsulfat-Hepta...	1401029-01	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1307011-02	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	2111Q-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1103007-01	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1106017-02	3
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1307011-01	11
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210014-02-336331909	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1109025-01	8
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1109025-02	6
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1307011	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	121001401	4
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1507002-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210012-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1213M-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	120402602	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	120402601	4
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	1204026-02	20
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexa...	co31a	1
Euro OTC	Aluminiumkaliumsulfat	1004046-02	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1212017-01	2
Euro OTC	Ammoniumchlorid	512A-01104	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1203029-01	3
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1303029-01	1
Euro OTC	Amygdalin	NF-A20130203	1
Euro OTC	Angelikawurzel	301767	2
Euro OTC	Bentonit	1304026-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1510011-02	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1202008-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1701040-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1510011-03	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1412019-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1305027-01	2
Euro OTC	Brennesselsamen	12131507	2
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1311026-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1502003-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	1406030-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	1303028-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1507039-01	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1406030-01	1
Euro OTC	Curcuma-Extrakt 95%	L1107001	1
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-01	2
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	1
Euro OTC	Eichenrinde, geschn.		1
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1205027	1
Euro OTC	Hamamelisblätter, ges...	12164805	4
Euro OTC	Indisches Weihrauch-T...	1104005-01	1
Euro OTC	Indisches Weihrauch-T...	1112016-01	1
Euro OTC	Indisches Weihrauch-T...	1104005V-04	3
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1202013-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	70913Kahyca	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	4413I1728	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2809033-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1204038-01	2
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1208010-01	4
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2712008-01	1
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038-01	1
Euro OTC	Kamillenblüten	12361702	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Kupfererorat-Dihydrat	1206035-01	2
Euro OTC	Kupfererorat-Dihydrat	2106001Z-01	1
Euro OTC	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030312	6
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa...	1112013-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa...	1204017-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexa...	1212013-01	4
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1202017-01	6
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	130300801	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1109023-01	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	170610	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1306015-01	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1206019-01	7
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Hepta...	1211022-01	7
Euro OTC	Mariendistelkraut, ge...	3701A-111207	1
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	14C24-B01	2
Euro OTC	Natriumalginat	1509036-01	1
Euro OTC	Natriumdihydrogenphos...	1305028-01	1
Euro OTC	Natriumdihydrogenphos...	1209004-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	120303001	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1203030-02	9
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	120800801	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1304017-01	6
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1304017-02	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1109029-01	11
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1104013-01	4
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1012011-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbon...	1012011	1
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihyd...	L1204020-01	1
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihyd...	L1305049-01	2
Euro OTC	Natriummolybdat-Dihyd...	180910	1
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	4312I-01920	1
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	121000502	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	1108035-02	4
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahyd...	1108035-01	3
Euro OTC	Schachtelhalmkraut, g...	3831A130610	6
Euro OTC	Schweres basisches Ma...	1205013-02	1
Euro OTC	Schweres basisches Ma...	1305024-01	1
Euro OTC	Schweres basisches Ma...	1211005-01	4
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1205012-01	2
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1111006-01	1
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1012033-01	1
Euro OTC	Talkum	1210052-01	5
Euro OTC	Talkum	1305022-01	9
Euro OTC	Talkum	1305022-02	2
Euro OTC	Talkum	1411014-01	1
Euro OTC	Tausendgüldenkraut, g...	272897	3
Euro OTC	Tocomax 20%	100912	1
Euro OTC	Tragant, gepulvert	12285401	1
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	4
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1304025-01	2
Euro OTC	Weihrauch-Granulat	10349212	2
Euro OTC	Ysopkraut, geschn.	nachprüfung	1
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	1107029-1	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1105002-01	2
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-2	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-02	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1309011_0	1
EUro/AHD	Calciumchlorid-Dihydrat	1205014-02	2
euroho/gehe	Natriumhydrogencarbon...	123030-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euroo/Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexa...	120014-02	1
Extrakt Chemie	Preiselbeer-Trockenex...	17320/01	1
Faagron	Methadonhydrochlorid	1437H011	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	10022015E	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	2021503	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydro...	14A22-B05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	12A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11L19-N14	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11L08-N08	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13032014C	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11L08-N07	2
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13/21-N23	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	10F01-N15	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13G10-N06	2
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13D24-N11	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11I09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	13A04-N05	2
Fagron	8-Chinolinolsulfat Mo...	11/09-N09	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	20122013E	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12I27-N01	12
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	1910211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12G05-N0	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13D22-09	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	5213A1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13D22N09	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	8547287	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13D22.-N09	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27/N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	C012A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	2013U-01095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/11-No3	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11123-N06	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12323702	18
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11G05-N02	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11G05-No2	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11G05-N02	4
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11D04-N10	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11C07_N05	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11 23-N06	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13d22no9	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	1901211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	C181A	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	11/23-N06B206A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13126-N13	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	C145A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12L11-N03	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	2405211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	2913U1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12i27-N01	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13I26-N13	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12082013D	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	1207211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12127-N01	5
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12I-27-N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12g05-n10	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12G05-N10	31
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	105282-0001	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12c07n01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	1227N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...		3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13J31-B06-287615	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	12047512	5
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexa...	105282-0002	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	11F20-M12	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-AL	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D08-N01	2
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D29-N04	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-A1	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	103638	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12/24-M02	1
Fagron	Amfetaminsulfat	324577	2
Fagron	Amfetaminsulfat	2213Q-03361	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13B11-N04	6
Fagron	Amfetaminsulfat	12E11-N06	5
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324578	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13D09-N03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03	7
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40-290538	2
Fagron	Amfetaminsulfat	11D04-N13	1
Fagron	Amfetaminsulfat	17K03-B01-344122	1
Fagron	Amfetaminsulfat	CH13B11-N04	1
Fagron	Amfetaminsulfat	78012	1
Fagron	Amfetaminsulfat	315291	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-304502	2
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294572	2
Fagron	Amfetaminsulfat	96200	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11E23-N04	1
Fagron	Amfetaminsulfat	88689	2
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11/01-N01	1
Fagron	Amfetaminsulfat	12/24N-03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	12B06-N13	3
Fagron	Amfetaminsulfat	15101-b05-315292	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294573	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318743	4
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-304501	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13/18-B40-290538	1
Fagron	Anis	13037801	2
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02	1
Fagron	Betainhydrochlorid	15121401	1
Fagron	Betainhydrochlorid	24091301	1
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	1
Fagron	Betainhydrochlorid	12C20-N09	1
Fagron	Betainhydrochlorid	13G29-B02-294870	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	13E08-N01	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	12L19-N06	4
Fagron	Betamethason-17-valer...	12J19-N06	1
Fagron	Betamethason-17-valer...	12G02-N15	3
Fagron	Birkenblätter, geschn.	7061301	1
Fagron	Bittere Mandeln	40A121010	11
Fagron	Bitterer Fenchel		1
Fagron	Bitterer Fenchel	12094708	3
Fagron	Bitterer Fenchel	1406211545	1
Fagron	Bitterer Fenchel	6858913	1
Fagron	Bitterkleeblätter, ge...	2371B100616	1
Fagron	Bockshornsamen, gepul...	12149603	1
Fagron	Brennnesselblätter, g...	12184702	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumhydroxid	12J18-N01	1
Fagron	Calciumhydroxid	13D26-N14	1
Fagron	Calciumhydroxid	12G04-N22	1
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Cinnarizin	8D11-N04	1
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01	3
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	4
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-292883	1
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	2
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12/19-No1	1
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12I19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12I19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	13W16-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12A03-N03	2
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12K08-N02	2
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12I19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12L19-N06	1
Fagron	Clobetasol-17-propion. ...	12/19-N01003637	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15-00638	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	12G23-N13	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15E12-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323385	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	15F09-B02-310520	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13E21-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	913I-01279	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13/27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	11/19-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13I27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	1615I-01279	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	16E17-B05-324109	4
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	13C11-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	15B17-B99-304623	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	12C05-N01	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihi...	11L20-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	3513I-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3314E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-No2	1
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-302746	1
Fagron	Coffeincitrat	CCD-1401	3
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	10
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	10
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	4
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-307135	2
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	26021401	1
Fagron	Coffeincitrat	11082015A	1
Fagron	Coffeincitrat	2813E1282	1
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-318006	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03302747	1
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	1
Fagron	Coffeincitrat	2714E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05B03	1
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	2
Fagron	Coffeincitrat	11/12-N13	1
Fagron	Coffeincitrat	5013U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Coffeincitrat	4213U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	2002311282	1
Fagron	Coffeincitrat	10H02-N02	2
Fagron	Coffeincitrat	3914U-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	1
Fagron	Coffeincitrat	204311282	1
Fagron	Coffeincitrat	CCC1205	1
Fagron	Desoxycholsäure	13J21-N14	1
Fagron	Desoxycholsäure	12L14-N07	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver...	12L19-N06	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver...	12K06-N09	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Ver...	12C20-N03	4
Fagron	Dexamfetaminsulfat	12J15-N07	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313861	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen...	14K26-B04	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen...	13H19-N08	3
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen...	14D08-B06	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen...	14K26-B04-310974	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogen...	12G05-N01	1
Fagron	Echtes Labkraut, gesc...	12369004	2
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	1
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-289953	2
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-306926	1
Fagron	Econazolnitrat	13D22-N06	1
Fagron	Fentanylcitrat	20100911-1	1
Fagron	Fentanylcitrat	12G02-N03	1
Fagron	Fentanylcitrat	10H20-N02	1
Fagron	Flohsamen	3610U-02243	1
Fagron	Frauenmantelkraut, ge...	11182802	1
Fagron	Fuchsin	13H23-M04	2
Fagron	Fuchsin	13A30-N05	2
Fagron	Fuchsin	12G18-N01	1
Fagron	Fuchsin	12A03-N06	2
Fagron	Fuchsin	12F28-N02	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlo...	12G05-N02	1
Fagron	Indigocarmin	12K06-N11	1
Fagron	Indigocarmin	12A20-N067-16	1
Fagron	Indigocarmin	11F09-N06	1
Fagron	Indigocarmin	5132316	1
Fagron	Indigocarmin	5093143	1
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	11/26-N14	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	3413M-01728	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	10G22-N10	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12C12-N02	2
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	13031205	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12K27-N06	2
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	120801001	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12141911	1
Fagron	Kamillenblüten		1
Fagron	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	13A25-N06	2
Fagron	Lungenkraut, geschn.	Nachprüfung	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	14J17-B01	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	11G14-N03	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver,...	12J22-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C009-277802	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	11K17-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-N02	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-No2	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12h21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12H21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1430	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C011-277803	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301c009-277802	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1625	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C012	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C003	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	11K17-N10	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12D11-N01	5
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	M1555	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	29011304	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	26061305	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C012-277804	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12B16-N01	7
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	13411207	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	13B14-B01-287292	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C003-281209	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C002	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304C001-281211	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	12D11-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C10-277801	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301C10	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexa...	1304c004-281210	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12G24-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	12L10-N07	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	13H05-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Hepta...	31161	2
Fagron	Mariendistelfrüchte	10270608	1
Fagron	Melissenblätter, gesc...	12032318	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292857	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286907	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	170427MH/1608H002	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1327h051	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	15I24-B07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1608H002	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-B02-318420	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-B02-318421	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24B02323184	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309070	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323186	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329937	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334309	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339521	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091406	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	29051502	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-326207	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309065	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309063	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29_B02_309070	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	4031517	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	8081501	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1316H037	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	13F17-N02	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	13I24-B06-286908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methadonhydrochlorid	1409H043	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1437H012	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292862	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299380	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299382	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299386	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1514H042	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	414022-1-P	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	9041306	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11D07-N09	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12b21-n03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12B21N03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12B21-N03	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	12A05-No2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13B06-N02	7
Fagron	Methadonhydrochlorid	1225H008	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	171920-0009	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24B06286910	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20130912-6	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11G11-N02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N05	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	1213E-02949	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299381	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091307	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-313097	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	12I17-N05	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13G03N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	12D19-0005	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	12D19-N01	4
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	12-17-N050109-140	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13G03-N11	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13G03-N011	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13H28-N03	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13H28-N03-0161-1030	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13H28-N03	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13184811	2
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	12H28_N06	1
Fagron	Methylrosaniliniumchl. ...	13H28-No3	1
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	1
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	9D27-N01	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14H05-B08-297982	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14C19-B04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	13H22-N12	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10-N04	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	13D09-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	11A27-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15A12-B04-303137	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	B03-292079	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15J27_B01_316889	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312693	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	17C24-B03-334287	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99	1
Fagron	Natriumcarbonat-Decah...	12B16-N01	1
Fagron	Natriumdihydrogenphos...	12L05-N05	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA0021100	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	4413I01892	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12D11-No2	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12G11-N03	9
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11/12-N16	2
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11I12-N16	5
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12D11-N02	2
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12D11N02	2
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	12B06-N01	3
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11K25-N05	4
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13G11-N03	3
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA1661100	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13B18-N03	7
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13D29-N09	6
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA3631200	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	13B12-N01	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	11e31-n04	1
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA3421100	6
Fagron	Natriumhydrogencarbon...	RBA3651200	2
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	13k22-no5	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	12E02-N15	2
Fagron	Natriumhydroxid Plätz...	13F06-N02	3
Fagron	Natriummonohydrogenph...	13H01-B01	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	613I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	11K07-N10	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	12H21-N03	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	13D24-N12	3
Fagron	Natriummonohydrogenph...	2111E-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	1513I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenph...	B44888A	2
Fagron	Natriummonohydrogenph...	11K30-N01	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	12E30-N09	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	12H31-N04	2
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	11H01-N06	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	1464	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahyd...	2134	2
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	14A28-B08-290696	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	12F20-N10	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	12F20-N20	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	13092013E	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pen...	3313U-01922	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06	2
Fagron	Nitrofurantoin	11F07-N06	3
Fagron	Nitrofurantoin	201203080296	1
Fagron	Nitrofurantoin	2714I-03527	1
Fagron	Nitrofurantoin	13A08-N01	1
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-317250	2
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	1
Fagron	Nitrofurantoin	13D10-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-313939	1
Fagron	Nitrofurantoin	3071403	1
Fagron	Nitrofurantoin	71/14	1
Fagron	Pfefferminzblätter, g...	1234567	2
Fagron	Pfefferminzblätter, g...	13030803	3
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenobarbital	13G05-N09	2
Fagron	Prednisolon 1:10 Verr...	12L19-N06	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verr...	12D04-N01	1
Fagron	Rhabarberwurzel, gepu...	11043821	1
Fagron	Ringelblumenblüten, g...	1104211448	1
Fagron	Ringelblumenblüten, g...	1241B120312	3
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	L14050127	1
Fagron	Salbeiblätter, geschn.	2301A120403	49
Fagron	Schafgarbenkraut, ges...	3613M-0165	1
Fagron	Schwarze Senfsamen, g...	14293705	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	42000079	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	1309211186	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	12D26-N03	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	12d26-no3	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	11/13-N01	2
Fagron	Schweres basisches Bi...	1001311186	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	13C15-N05	3
Fagron	Schweres basisches Bi...	13H28-B04-291385	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	11D28-N16	1
Fagron	Schweres basisches Bi...	13B25-N02	4
Fagron	Schweres basisches Ma...	13A10-N02	1
Fagron	Schweres basisches Ma...	12F20-N04	1
Fagron	Sennesblätter, geschn.	314Q1514	1
Fagron	Stiefmütterchenkraut,...		1
Fagron	Sulfanilamide	11L01-No8	1
Fagron	Thiomersal	12F19-N11	1
Fagron	Thiomersal	12C08-N02	1
Fagron	Thiomersal	12J17-N02	1
Fagron	Thiomersal	12 17-N02	1
Fagron	Thiomersal	13E22-N13	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	14F17-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12I07-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	11G14-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	13F20-N010113/150	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12107-N04022/359	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	13F21-N01	2
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12E23-N01	5
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12F21-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12I07-No4	1
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12G23-N06	3
Fagron	Triamcinolonacetamid ...	12107-N04	1
Fagron	Tricalciumphosphat	12I13-N03	1
Fagron	Tricalciumphosphat	12G10-N05	1
Fagron	Trichloressigsäure	13H22-M04	1
Fagron	Trichloressigsäure	13B19-M04	1
Fagron	Trichloressigsäure	10379405	1
Fagron	Veilchenwurzel	11026705	3
Fagron	Weihrauch-Granulat		1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4641	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4639	2
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4638	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R4640	1
Falcento	D-Ribose	JXCZSJ14-D-010	1
Falcento	D-Ribose	201206712	2
Falcento	D-Ribose	201209702	1
fargon	Magnesiumsulfat-Hepta...	12E22-N02	4
Fargon	Coffeincitrat	12J05-N06	4
Fargon	Coffeincitrat	11F21-N05	1
Fargon	Hydromorphonhydrochlo...	13127-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Schweres basisches Bi...	11C10-N06	1
FARGON	Aluminiumchlorid-Hexa...	13d22-n09	1
Fargon / Gehe	Zimtrinde, geschn.	15104201	1
Fargon/17.07.2013/Now...	Triamcinolonacetonid ...	12 07-N04	1
Fargon/Phoenix	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	11
Fargron	Triamcinolonacetonid ...	11E19-N011	1
Fargron/Noweda	Süßer Fenchel	2870A150810	1
Faron	Aluminiumchlorid-Hexa...	13I13-B03-287298	1
Fgron	Coffeincitrat	2013Q-01282	1
Fiebig	Aluminiumchlorid-Hexa...	11J06-N03	1
Fiebig	Ginkgoblätter, geschn.	12373604	4
Fiebig	Ginkgoblätter, geschn.	13340902	1
Fiebig	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B120427	9
Fiebig	Löwenzahnkraut mit Wu...	11003313	1
Fiebig	Mistelkraut, geschn.	10273406	1
Fiebig	Taubnesselkraut mit B...	11371710	3
Fiebig	Weihrauch-Granulat	10349213	3
Fiebig 04.01.13 ek: 1...	Heidelbeeren, getrock...	2910N110304	6
Fiebig 05.11.12 ek:9...	Heidelbeeren, getrock...	2910A120410	2
Fiebig 14.02.13 ek:3...	Steinkleeakraut, geschn.	12231701	3
Finze	Bärlappkraut, geschn.	9378803	1
Finze	Ehrenpreisakraut, gesc...	4661B080915	1
Finze	Ehrenpreisakraut, gesc...	4661B110121	2
Finze	Holunderblüten, gereb...	9297415	3
Finze	Johanniskraut, geschn.	9297303	1
Finze	Kamillenblüten	1290B101122	1
Finze	Kamillenblüten	12361703	8
Finze	Leinsamen	3607E-02240	1
Finze	Natriumhydrogencarbon...	Pr.Nr.4311Q-01892	1
Finze	Quendelkraut, geschn.	11031204	1
Finze	Schachtelhalmkraut, g...	11076305	10
Finze	Tausendgüldenakraut, g...	11097610	3
Finze	Vogelknöterichakraut, ...	10237202	1
fischar	Natriumhydrogencarbon...	6522101	6
Fischar	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	9452011	1
Fischar	Natriumhydrogencarbon...	6521111	9
fragon	Natriumsulfat-Decahyd...		1
Gahlke	Anis, zerstoßen	21401	1
Gahlke	Bitterer Fenchel	20362	1
Gahlke	Petersilienwurzel, ge...	20872	1
Gahlke	Sauerampferakraut, ges...	21479	1
Gahlke	Waldmeisterakraut, ges...	22100	1
Gahlke	Weihrauch-Granulat	21949	1
galke	Anis	19654	1
galke	Bitterer Fenchel	19938	3
galke	Brennnesselblätter, g...	21639	1
galke	Kamillenblüten	18471	6
galke	Melissenblätter, gesc...	20867	1
galke	Ruhrkrautblüten, gesc...	nachprüfung	1
Galke	Alantwurzel, geschn.	21569	2
Galke	Anis	21278	1
Galke	Anis	22274	1
Galke	Anis	23464	1
Galke	Augentrostakraut, gesc...	20262	2
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	22070	1
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	21798	4
Galke	Bärentraubenblätter, ...	19936	3
Galke	Bärlappkraut, geschn.	16913	3
Galke	Beifußakraut, geschn.	21637	1
Galke	Besenginsterakraut, ge...	12358803	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Besenginsterkraut, ge...	21610	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	20904	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	21226	1
Galke	Bitterer Fenchel	22176	1
Galke	Bohnenhülsen, geschn.	21219	1
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	1
Galke	Brennnesselblätter, g...	21238	1
Galke	Brennnesselblätter, g...	20956	1
Galke	Brennnesselblätter, g...	23302	1
Galke	Curcumawurzelstock, g...	20184	1
Galke	Curcumawurzelstock, g...	23123	1
Galke	Dillfrüchte	22422	4
Galke	Echtes Labkraut, gesc...	21942	2
Galke	Eichenrinde, geschn.	17824	2
Galke	Enzianwurzel, geschn.	19192	2
Galke	Flohsamen	20968	2
Galke	Flohsamen	22989	7
Galke	Frauenmantelkraut, ge...	19835	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge...	22291	1
Galke	Frauenmantelkraut, ge...	21141	1
Galke	Gänsefingerkraut, ges...	12891	2
Galke	Geißkrautenkraut, gesc...	8378	2
Galke	Gelbwurz, javanisch, ...	15540	1
Galke	Gelbwurz, javanisch, ...	15540	1
Galke	Goldrutenkraut, geschn.	21079	2
Galke	Hauhechelwurzel, gesc...	12700	1
Galke	Heublume	21926	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	18060	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	19499	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	23532	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	21244	1
Galke	Hirtentäschelkraut, g...	21719	2
Galke	Hirtentäschelkraut, g...	19483	1
Galke	Holunderblüten, gereb...	21934	1
Galke	Hopfenzapfen	20928	3
Galke	Hopfenzapfen	20928	2
Galke	Hopfenzapfen	23363	1
Galke	Ingwerwurzelstock, ge...	21766	2
Galke	Ingwerwurzelstock, ge...	20633	1
Galke	Isländisches Moos, ge...	12369	1
Galke	Johannisbeeren, schwa...	21348	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21034	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	23054	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21990	4
Galke	Johanniskraut, geschn.	21556	1
Galke	Kalmuswurzelstock, ge...	18944	1
Galke	Kamillenblüten	18803	1
Galke	Kamillenblüten	21652	1
Galke	Klettenwurzel, geschn.	19802	1
Galke	Kornblumenblüten ohne...	23131	2
Galke	Kümmel	21257	1
Galke	Kümmel	23627	1
Galke	Kümmel	27450	1
Galke	Kümmel, zerstoßen	18943	1
Galke	Lavendelblüten	21416	2
Galke	Löwenzahnkraut mit Wu...	22093	2
Galke	Löwenzahnkraut mit Wu...	20531	6
Galke	Löwenzahnwurzel, gesc...	126302	1
Galke	Löwenzahnwurzel, gesc...	20658	1
Galke	Lungenkraut, geschn.	19511	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Mädesüßkraut, geschn.	20358	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	22401	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	23241	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	17133	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21454	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21445	1
Galke	Malvenblüten, geschn.	21119	1
Galke	Manna, gepulvert	19784	1
Galke	Manna, gepulvert	20669	1
Galke	Mariendistelfrüchte	22187	4
Galke	Mateblätter, geschn.	22365	1
Galke	Meisterwurzwurzelstoc...	18411	1
Galke	Meisterwurzwurzelstoc...	23074	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	22012	2
Galke	Mistelkraut, geschn.	20328	1
Galke	Muskatnuß, gepulvert ...	22739	1
Galke	Nelkenwurzkrout, gesc...	20881	1
Galke	Odermennigkraut, gesc...	2002	1
Galke	Pfefferminzblätter, g...	22218	1
Galke	Pfefferminzblätter, g...	20975	3
Galke	Pfefferminzblätter, g...	22783	3
Galke	Queckenwurzelstock, g...	18781	1
Galke	Rosenblüten	22641	2
Galke	Rosmarinblätter, gesc...	19813	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc...	21390	1
Galke	Rosmarinblätter, gesc...	22777	1
Galke	Roskastanienblüten, ...	2614	1
Galke	Rotkleeblüten	23128	2
Galke	Salbeiblätter, geschn.	21015	3
Galke	Sanikelkraut, geschn.	23097	1
Galke	Schachtelhalmkraut, g...	22061	1
Galke	Schachtelhalmkraut, g...	19663	5
Galke	Schafgarbenkraut, ges...	22048	7
Galke	Schafgarbenkraut, ges...	23318	1
Galke	Schafgarbenkraut, ges...	23735	1
Galke	Schafgarbenkraut, ges...	21295	2
Galke	Schlüsselblumenblüten	22612	2
Galke	Schöllkraut, geschn.	20937	3
Galke	Sennesblätter, geschn.	21778	1
Galke	Spargelwurzelstock, g...	20178	1
Galke	Spitzwegerichblätter,...	20259	1
Galke	Spitzwegerichblätter,...	21598	1
Galke	Süßholzwurzel, geschält	23538	1
Galke	Taubnesselblüten	22704	1
Galke	Taubnesselblüten	21691	4
Galke	Taubnesselkraut mit B...	19706	1
Galke	Taubnesselkraut mit B...	22253	2
Galke	Tausendgüldenkraut, g...	9721	1
Galke	Teufelskrallenwurzel	21018	2
Galke	Teufelskrallenwurzel	20282	2
Galke	Thymian, gerebelt	19386	2
Galke	Thymian, gerebelt	28719	1
Galke	Thymian, gerebelt	1833	1
Galke	Thymian, gerebelt	20719	2
Galke	Tormentillwurzelstock	21091	1
Galke	Tormentillwurzelstock	21744	2
Galke	Veilchenwurzel	21303	1
Galke	Walnussblätter, geschn.	21061	1
Galke	Weidenrinde, geschn.	20338	1
Galke	Weidenröschenkraut, k...	22347	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Weidenröschenkraut, k...	47502	1
Galke	Weißdornblätter mit B...	21126	3
Galke	Wermutkraut, geschn.	21330	1
Galke	Ysopkraut, geschn.	20939	1
Galke	Zitronenschalen, gesc...	22975	1
galke,	Lindenblüten, geschn.	2098	1
galke,	Ringelblumenblüten	12028	1
gasser	Angelikawurzel	950049	1
Gatt Koller/Herba	Amfetaminsulfat	942/03130814	1
Gatt-Koller	Betainhydrochlorid	2970/07102910	1
gebepfarm	Natriummonohydrogenph...	20160909-2	1
gehe	Methadonhydrochlorid	16135316	3
gehe	Methadonhydrochlorid	17239502	2
gehe	Mönchspfefferfrüchte	13193407	1
gehe	Zimtrinde, geschn.	13304412	1
Gehe	Alantwurzel, geschn.	12113302	2
Gehe	Alantwurzel, geschn.	1116905	1
Gehe	Alantwurzel, geschn.	11196906	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27-n01	2
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27-No1	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	130701102	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	12114902	5
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexa...	1204026-01	28
Gehe	Angelikawurzel	285732	1
Gehe	Angelikawurzel	269740	2
Gehe	Anis, zerstoßen	13149903	1
Gehe	Arnikablüten	11259801	2
Gehe	Bärlappkraut, geschn.	521103845	1
Gehe	Betamethason-17-valer...	12C19-N07	3
Gehe	Betamethason-17-valer...	12G02-N02	4
Gehe	Betonienkraut, geschn.	12007201	2
Gehe	Birkenblätter, geschn.	264603	2
Gehe	Bitterer Fenchel	12035102	3
Gehe	Bockshornsamen	13013811	2
Gehe	Brennnesselblätter, g...	10162701	1
Gehe	Brennnesselwurzel, ge...	6631B120927	15
Gehe	Brombeerblätter, gesc...	10136409	2
Gehe	Calciumhydroxid	12F08-N02	3
Gehe	Clobetasol-17-propion...	1109D005	1
Gehe	Clobetasol-17-propion...	12/19-N01	2
Gehe	Codeinphosphat-Hemi...	15350710	2
Gehe	Coffeincitrat	13B08-N02	3
Gehe	Desoxycholsäure	2012060253	1
Gehe	Dexamethason 1:10 Ver...	12E30-N16	1
Gehe	Dillfrüchte	2680A121211	4
Gehe	Efeublätter, geschn.	11229501	1
Gehe	Erdrauchkraut, geschn.	13202907	1
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254006	6
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254004	7
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254003	2
Gehe	Frauenmantelkraut, ge...	1341102	1
Gehe	Gänsefingerkraut, ges...	11328101	1
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11207011	2
Gehe	Hagebutten	2840A120719	1
Gehe	Hirtentäschelkraut, g...	11036410	2
Gehe	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130320	6
Gehe	Holunderbeeren	12267807	1
Gehe	Huflattichblätter, ge...	269261	2
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11101603	2
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11101605	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Isländisches Moos, ge...	13350805	7
Gehe	Isländisches Moos, ge...	11053915	1
Gehe	Isländisches Moos, ge...	5191A130116	2
Gehe	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	9297305	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	259604	1
Gehe	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130807	12
Gehe	Kamillenblüten	276095	12
Gehe	Kamillenblüten	11255204	1
Gehe	Kamillenblüten	12133009	1
Gehe	Kamillenblüten	12337605	1
Gehe	Kamillenblüten	281103	5
Gehe	Kamillenblüten	265419	4
Gehe	Kamillenblüten	270579	1
Gehe	Kamillenblüten	268408	2
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu...	13019803	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu...	266855	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110104	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B120620	29
Gehe	Löwenzahnkraut ohne W...	4591C111010	2
Gehe	Majorankraut, gerebelt	4881A100929	4
Gehe	Malvenblätter, geschn.	10290512	2
Gehe	Mistelkraut, geschn.	264539	1
Gehe	Natriumhydrogencarbon...	11078315	1
Gehe	Natriummonohydrogenph...	12109001	2
Gehe	Petersilienkraut, ger...	10269905	1
Gehe	Petersilienwurzel, ge...	6441A110210	4
Gehe	Pfefferminzblätter, g...	2161A121029	18
Gehe	Pfefferminzblätter, g...	2181B130717B	1
Gehe	Pfefferminzblätter, g...	2181B130717A	1
Gehe	Queckenwurzelstock, g...	283061	1
Gehe	Queckenwurzelstock, g...	12186704	1
Gehe	Rautenkraut, geschn.	12148802	1
Gehe	Rhabarberwurzel, gesc...	11057817	6
Gehe	Rhabarberwurzel, gesc...	13235208	2
Gehe	Ringelblumenblüten, g...	260205	1
Gehe	Ringelblumenblüten, g...	266676	1
Gehe	Roskastanienblätter,...	2551B131024	1
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	275598	5
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	265630	4
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	269030	6
Gehe	Salbeiblätter, geschn.	277580	7
Gehe	Sauerdornbeeren	2720N111109	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, g...	10375515	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, g...	10375510	2
Gehe	Schafgarbenblüten, ge...	12267702	2
Gehe	Schafgarbenkraut, ges...	1128503	1
Gehe	Schlüsselblumenblüten	11374401	1
Gehe	Spitzwegerichblätter,...	4271A111125	3
Gehe	Steinklee Kraut, geschn.	110324	1
Gehe	Stiefmütterchenkraut,...	276259	1
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	268835	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungesc...	277004	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungesc...	283316	1
Gehe	Taubnesselblüten	3915-091	1
Gehe	Teufelskrallenwurzel	1114005	1
Gehe	Thymian, gerebelt	4622A110120	1
Gehe	Triamcinolonacetonid ...	12A05-N07	4
Gehe	Triamcinolonacetonid ...	13A15-N05	2
Gehe	Vogelmierenkraut, ges...	10359112	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Walnussblätter, geschn.	10050412	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	211A120123	1
Gehe	Walnusschalen, geschn.	1135602	1
Gehe	Wegwartekraut, geschn.	10325608	1
Gehe	Weihrauch-Granulat	12120002	1
Gehe	Weißdornblätter mit B...	1351B111207	2
Gehe	Wermutkraut, geschn.	13381901	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	635J7FA70021	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	12F11-N01	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	635JFA70029	2
GEHE	Eibischwurzel, geschält	12145311	1
GEHE	Himbeerblätter, geschn.	272989	1
GEHE	Johanniskraut, geschn.	2477580	1
GEHE	Klettenwurzel, geschn.	10073213	2
GEHE	Methylrosaniliniumchl...	928104	1
GEHE	Rhabarberwurzel, gesc...	11321802	1
GEHE	Schachtelhalmkraut, g...	270045	3
GEHE	Schafgarbenkraut, ges...	11306302	1
GEHE	Schafgarbenkraut, ges...	11280514	4
GEHE	Thymian, gerebelt	521205633	1
GEHE	Trichloressigsäure	10379406	2
GEHE	Walnussblätter, geschn.	21022101/1	1
GEHE	Weißdornblätter mit B...	1971A120215	8
Gehe / 08.03.13 Redwood	Benediktenkraut, gesc...	205007	1
Gehe 02.07.2013	Himbeerblätter, geschn.	11030701	1
Gehe 06.05.2013	Kamillenblüten	11169606	1
Gehe 06.08.2013	Himbeerblätter, geschn.	10013411	3
gehe 07.12.2013	Salbeiblätter, geschn.	2301/7120403	1
Gehe 08.07.2013	Anis	1303780L	1
Gehe 09.03.13	Breitwegerichkraut, g...	12374104	10
GEHE 10.03.2014	Eichenrinde, geschn.	761A11816	1
Gehe 10.05.2013	Himbeerblätter, geschn.	2291A120507	9
gehe 10.12.13	Himbeerblätter, geschn.	229117121120	1
Gehe 12.04.2013	Bockshornsamen	12252602	4
Gehe 12.04.2013	Tricalciumphosphat	12/13.N03	1
Gehe 12.04.2013	Wacholderbeeren, zers...	13020903	2
Gehe 15.07.2013	Aluminiumchlorid-Hexa...	13022N09	1
Gehe 18.12.12	Alantwurzel, geschn.	12113303	2
Gehe 18.12.12	Löwenzahnwurzel, gesc...	11003313	2
gehe 20.11.13	Erdrauchkraut, geschn.	3881B111013	2
Gehe 21.05.2013	Angelikawurzel	278757	8
Gehe 21.05.2013	Tormentillwurzelstock	12040713	2
gehe 21.08.2013	Brennnesselwurzel, ge...	11265004	5
GEHE 21.10.2014	Desoxycholsäure	13F13-N06	1
Gehe 28.03.2013	Aluminiumkaliumsulfat	12184406	3
gehe 90.09.13	Ingwerwurzelstock, ge...	13100601	1
Gehe am 14.01.2013	Augentrostkraut, gesc...	270726	1
Gehe am 27.03.2014	Wacholderbeeren, zers...	2890A130513	1
gehe, 09.01.2013	Holunderblüten, gereb...	1571A1202015	2
gehe, 11.01.2013	Mistelkraut, geschn.	11294001	2
Gehe/Noweda	Methadonhydrochlorid	16135319	2
Gehe08.06.2013	Sennesblätter, geschn.	2331-B-130241	2
Gesundform	Mistelkraut, geschn.	216482	1
Großhandel	Angelikawurzel	272721	1
Großhandel	Baldrianwurzel, geschn.	12033809	13
Großhandel	Bittere Mandeln	40A100901	1
Großhandel	Goldrutenkraut, geschn.	11280311	5
Großhandel	Kamillenblüten	1290A120403	4
Großhandel	Magnesiumchlorid-Hexa...	12141807	4
Großhandel	Malvenblüten, geschn.	1501B111215	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Großhandel	Muskatnüsse	7320A130911	1
Großhandel	Muskatnüsse	7320A110825	1
Großhandel	Passionsblumenkraut, ...	12031706	4
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blü...	12266610	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blü...	12266602	3
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blü...	12266612	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blü...	11049213	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blü...	12266606	1
Großhandel	Pomeranzenblüten (Blü...	12266607	1
Großhandel	Taigawurzel, geschn.	10381816	1
Großhandel	Thymian, gerebelt	4622A12011	1
Gutenberg-Apotheke	Anis	1333902	1
Gutenberg-Apotheke	Brennnesselblätter, g...	18897	1
Gutenberg-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	28911	1
Gutenberg-Apotheke	Holunderbeeren	3010N120921	4
Gutenberg-Apotheke	Mönchspfefferfrüchte	61765	1
Gutenberg-Apotheke	Sauerdornbeeren	12217109	4
Haustee	Mistelkraut, geschn.	57010507	1
HBK Gesundheit	Maltodextrin	1143	4
HBK Gesundheit	Maltodextrin	2343	1
Hedinger	Dihydrocodeinhydrogen...	70162	4
Hedinger	Leinsamen	16011402	1
Hedinger	Löwenzahnkraut mit Wu...	10121614	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Hepta...	204035	4
Hedinger	Magnesiumsulfat-Hepta...	204037	2
Hedinger	Rhabarberwurzel, gepu...	13193110	1
Hedinger/ Sanacorp	Methadonhydrochlorid	15215505	4
Hedinger/Phönix	Natriumsulfat-Decahyd...	205025	2
Heinrich Kle/Sanacor	Leinsamen	7307A170111	2
Hepart AG	Anis	B216346, kbA	1
Hepart AG	Bitterer Fenchel	B492, kbA	1
Hepart AG	Bockshornsamen	A120118	2
Hepart AG	Bohnenkraut, gerebelt	12177205	3
Hepart AG	Brennnesselblätter, g...	P234605kbA	1
Hepart AG	Buchweizenkraut, gesc...	B120509	2
Hepart AG	Dillfrüchte	L30057kbA	1
Hepart AG	Eberwurzel	B120726	1
Hepart AG	Ehrenpreis, gesc...	C130226	5
Hepart AG	Frauenmantelkraut, ge...	B-698kbA	1
Hepart AG	Frauenmantelkraut, ge...	21963	3
Hepart AG	Gänseblümchen	A130307	1
Hepart AG	Hauhechelwurzel, gesc...	B130404	3
Hepart AG	Johanniskraut, geschn.	B-445, kbA	1
Hepart AG	Kamillenblüten	B-477, kbA	1
Hepart AG	Königskerzenblüten, g...	12170904	3
Hepart AG	Kümmel	B-224, kbA	1
Hepart AG	Lavendelblüten	A130214	4
Hepart AG	Pomeranzenblüten (Blü...	B120822	1
Hepart AG	Ruprechtskraut, geschn.	A110621	6
Hepart AG	Schachtelhalmkraut, g...	B-695, kbA	1
Hepart AG	Schlehdornblüten, ger...	N101109	2
Hepart AG	Schlüsselblumenblüten	11374403	3
Hepart AG	Schlüsselblumenblüten	13086602	5
Hepart AG	Schwarzkümmelsamen	20720, kbA	1
Hepart AG	Spitzwegerichblätter,...	20832	5
Hepart AG	Steinklee, geschn.	A110324	6
Hepart AG	Thymian, gerebelt	A130109	2
Hepart AG	Walnussblätter, geschn.	A120123	1
Hepart AG	Weidenrinde, geschn.	B100910	6
Hepart AG	Weidenröschenkraut, k...	10326110	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Weißdornblüten	13010401	1
Herbasinica	Bitterer Fenchel	1294710	1
Herbasinica	Cimicifugawurzelstock...	nachprüfung	1
Herbasinica	Kaliumhydroxid	11165708	2
Herbasinica	Kornblumenblüten ohne...	nachprüfung	1
Herbasinica	Lavendelblüten	nachprüfung	1
Herbasinica	Lavendelblüten	1488A130830	1
Herbasinica	Mädesüßkraut, geschn.	10381604	11
Herbasinica	Magnesiumsulfat-Hepta...	1303008-01	7
Herbasinica	Mariendistelfrüchte	nachprüfung	1
Herbasinica	Natriumhydrogencarbon...	12324704	5
Herbasinica	Odermennigkraut, gesc...	11374007	1
Herbasinica	Rosenblütenblätter, g...	nachprüfung	1
Herbasinica	Schlehdornblüten	nachprüfung	1
Herbasinica	Schlüsselblumenblüten	nachprüfung	1
Herbasinica	Schweres basisches Bi...	nachprüfung	1
Herbasinica	Stockrosenblüten, ges...	nachprüfung	1
Herbasinica	Tormentillwurzelstock	nachprüfung	3
Herbasinica	Vogelmierenkraut, ges...	nachprüfung	2
Hersteller: Klenf	Huflattichblätter, ge...	2021B120124	7
himb	Birkenblätter, geschn.	12193104	2
HiperScan	Pfefferminzblätter, g...		2
Hof-Apotheke,St.Afra	Beinwellwurzel	125041	1
Hofmann Sommer	Mateblätter, geschn.	2141a111213	3
Holdermann	Fuchsin	11K18-N02	1
Holdermann	Tormentillwurzelstock	12040708	12
holdermann euro	Kaliumhydrogencarbonat	1303002-01	5
Hollborn	Bromthymolblau	III13	1
Hubertus Apotheke	Schachtelhalmkraut, g...	3831C140403	1
Ichthyol	Kalmuswurzelstock, ge...	272703	1
Ichthyol/Phoenix	Bockshornsamen, gepul...	14377205	1
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT	Natriummonohydrogenph...	Caelo	1
Ichtyol/Phönix	Frauenmantelkraut, ge...	13141107	5
Ichtyol/Phönix	Zinkorotat-Dihydrat	12B02-N02	1
Jenne	Anis	2700A131015	3
Jenne	Methadonhydrochlorid	15B24-B02	1
Jenne	Weißer Ton	13041803	3
JENNE	Tragant, gepulvert	16110801	1
Jinzhou Donghui Phar...	Dimercaptobernsteinsä...	121115	1
k	Kamillenblüten	1290A140513	1
KBA Ware	Schachtelhalmkraut, g...	21879	6
Kehr	Eberwurzel	6191B1111205	1
Kehr	Königskerzenblüten, g...	11020901	1
Kehr	Malvenblüten, geschn.	10357908	3
Kehr	Natriummonohydrogenph...	11K30-N01	2
Kehr	Zitwerwurzelstock, ge...	12125301	5
Kenk / Phoenix	Echtes Goldrutenkraut...	1781B110826	1
Kenk / Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	661B110412	5
Kenk / Phoenix	Gänseblümchen	1210A130307	4
Kenk / Phoenix	Gelbwurz, javanisch, ...	6731B130117	1
Kenk / Phoenix	Hagebutten	2841B111019	3
Kenk / Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	22781C120508	1
Kenk / Phoenix	Hopfenzapfen	1451B130409	8
Kenk / Phoenix	Johanniskraut, geschn.	4021A120604	23
Kenk / Phoenix	Lapachorinde, geschn.	5161A110204	1
Kenk / Phoenix	Lavendelblüten	1489A120103	27
Kenk / Phoenix	Lavendelblüten	1489A130214	17
Kenk / Phoenix	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130321	32
Kenk / Phoenix	Mariendistelkraut, ge...	3701B120717	3
Kenk / Phoenix	Ringelblumenblüten, g...	1241B130517	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kenk / Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	2301A130904	1
Kenk / Phoenix	Steinklee Kraut, geschn.	4151A110324	9
Kenk / Phoenix	Wacholderbeeren	2890A120709	18
Kenk / Phoenix	Weißdornblätter mit B...	1971A130307	5
Kle	Dillfrüchte	2680A110204	1
Klenk	Afrikanisches Rotholz...	5961B111219	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B100426	4
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6311141B130423	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	13289102	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	4141A130110	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B140918	1
Klenk	Angelikawurzel	B130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6081n120110	1
Klenk	Angelikawurzel	6081N120110	19
Klenk	Angelikawurzel	6082b130410	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130410	3
Klenk	Angelikawurzel	6091B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130726	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B150701	3
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	7
Klenk	Angelikawurzel		1
Klenk	Angelikawurzel	6081N100618	3
Klenk	Angelikawurzel	6081b130109	2
Klenk	Anis	2700A120320	14
Klenk	Anis	814Q01530	1
Klenk	Anis	2700A110701	10
Klenk	Anis	212M-01530	1
Klenk	Anis	2700A-110701	1
Klenk	Anis	2901311530	1
Klenk	Anis	3113Q01530	1
Klenk	Anis	2700A160511	2
Klenk	Anis	2700a120320	1
Klenk	Anis	2700A150601	2
Klenk	Anis	nachprüfung	1
Klenk	Anis	2700A121107	1
Klenk	Anis	2103311530	1
Klenk	Anis	1601211530	1
Klenk	Anis	2700A12107	1
Klenk	Anis, gepulvert	2704B110824	1
Klenk	Anis, zerstoßen	2706B100120	1
Klenk	Apfelsinenschalen, ge...	531A130204	6
Klenk	Apfelsinenschalen, ge...	531a130204	1
Klenk	Apfelsinenschalen, ge...	531A091125	3
Klenk	Apfelstücke, geschn.	A120302	3
Klenk	Arnikablüten	1181B130605	1
Klenk	Artischockenblätter, ...	B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, ...	1981B130111	3
Klenk	Artischockenblätter, ...	1981B120413	1
Klenk	Artischockenblätter, ...	1981B121025	4
Klenk	Attichwurzel, geschn.	6281B110427	4
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	B130430	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	3871B100713	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	B101206	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	3871B130430	1
Klenk	Augentrostkraut, gesc...	15029806	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B100823	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B-110317	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	13196808	3
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B120417	3
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6645B130226	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B130226	11
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B07030901	1
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	23051202	1
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B120314	9
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B130328	9
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391B120719	16
Klenk	Bärentraubenblätter, ...	2391b120314	2
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B110428	2
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	3632A120502	5
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	3632a120502	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	A110201	1
Klenk	Basilikumkraut, gereb...	A120502	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a120123	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	7312754	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a130218	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A11119	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A120123	7
Klenk	Beifußkraut, geschn.	2591A130218	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	12016707	5
Klenk	Beifußkraut, geschn.	12016708	6
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A130218	9
Klenk	Beinwellkraut, geschn.	4561B100518	2
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130724	7
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130724	2
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	1
Klenk	Beinwellwurzel	B130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B121214	2
Klenk	Beinwellwurzel	6241B131009	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b120807	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120807	4
Klenk	Beinwellwurzel	6241B06110202	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130619	8
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130312	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120531	4
Klenk	Beinwellwurzel	6241B100715	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B110811	1
Klenk	Benediktenkraut, gesc...	A110517	1
Klenk	Benediktenkraut, gesc...	nachprüfung	1
Klenk	Berberitzenrinde, ges...	551B110128	6
Klenk	Berberitzenrinde, ges...	551B120320	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A121130	26
Klenk	Birkenblätter, geschn.	19121206	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130318	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C12508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	20111201	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120802	25
Klenk	Birkenblätter, geschn.	21061303	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	27121301	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	28101306	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130218	5
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4113A-01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A05051801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Birkenblätter, geschn.	7021307	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4021409	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4213I01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	A121130	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	C120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	F-040413-1	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120508	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A-110726	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A110726	36
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120508	23
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C-120508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	11101206	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A140214	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A-150904	2
Klenk	Bittere Mandeln	40A111004	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A161206	3
Klenk	Bittere Mandeln	40A161005	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A111117	8
Klenk	Bittere Mandeln	40A0130909	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A120924	8
Klenk	Bittere Mandeln	40A161028	4
Klenk	Bittere Mandeln	40A150905	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A150904	6
Klenk	Bittere Mandeln	40A130909	10
Klenk	Bittere Mandeln	40A0161005	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A140908	18
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140612	13
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150320	7
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150617	3
Klenk	Bitterer Fenchel	2860, A150617	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A13	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860a120412	3
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130513	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B130206	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B100211	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B110318	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2880A100503	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130226	9
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A120412	31
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	4
Klenk	Bitterer Fenchel	3812A-01545	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	1
Klenk	Bitterkleeblätter, ge...	2371A110809	3
Klenk	Bitterkleeblätter, ge...	2371A100915	1
Klenk	Bockshornsamen	7260A120118	25
Klenk	Bockshornsamen	7260A110530	19
Klenk	Bockshornsamen	9011301	1
Klenk	Bockshornsamen	8061301	1
Klenk	Bockshornsamen	A130603	1
Klenk	Bockshornsamen	7260A130603	12
Klenk	Bockshornsamen, gepul...	A110201	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul...	12082014A	1
Klenk	Bockshornsamen, gepul...	7264A110201	9
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A-110420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100816	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C120321	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C130620	6
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	11030602	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C121105	8
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C120321	16
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C130620	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	171A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110420	12
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C121105	2
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	8
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911B090709	1
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	4281N111121	5
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	4281N110404	1
Klenk	Breitwegerichkraut, g...	N111121	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A130122	30
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A130703	16
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A141124	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	114Q-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a100818	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2372A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	1107211689	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	1913A-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A110913	30
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A120619	16
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A110809	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A110913	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	A130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	7470A111117	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	4513E3054	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A151012	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A150109	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A-121010	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381a120619	4
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A140221	1
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A121010	2
Klenk	Brennnesselblätter, g...	2381A-120619	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A151009	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A141021	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A160928	2
Klenk	Brennnesselsamen	2021505	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	6631N110513	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	nachprüfung	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	6631B120416	1
Klenk	Brennnesselwurzel, ge...	9931B120927	1
Klenk	Brombeerblätter, gesc...	101364009	1
Klenk	Brombeerblätter, gesc...	2271B111216	1
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B131115	3
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B121207	2
Klenk	Buchweizenkraut, gesc...	4581B120509	3
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614b121024	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B121024	4
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B121010	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614a120411	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	615B130325	3
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	611B100628	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B151008	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B150422	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepu...	614B120411	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	B130528	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B130528	5
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B081208	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	3794377	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B141202	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721b130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B1130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock...	6721B130214	10
Klenk	Curcumawurzelstock, g...	6741B121030	1
Klenk	Curcumawurzelstock, g...	6741a110202	1
Klenk	Damianablätter, geschn.	A130206	2
Klenk	Damianablätter, geschn.	1990A130206	1
Klenk	Damianablätter, geschn.	12064101	1
Klenk	Dillfrüchte	A120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680a120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A-120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A120312	8
Klenk	Dillfrüchte	2680A130806	1
Klenk	Dillspitzen, geschn.	3531B110726	1
Klenk	Diptamwurzel, geschn.	6271B140708	1
Klenk	Dostenkraut	4221A120315	2
Klenk	Eberraute, geschn.	3451A120312	21
Klenk	Eberraute, geschn.	21081301	1
Klenk	Eberraute, geschn.	26011403	1
Klenk	Eberraute, geschn.	pzn4288802	1
Klenk	Eberraute, geschn.	3451a120312	2
Klenk	Eberwurzel	12097301	1
Klenk	Eberwurzel	6194B110831	1
Klenk	Eberwurzel	6194b110831	1
Klenk	Eberwurzel	B110831	1
Klenk	Eberwurzel	6191B120726	5
Klenk	Eberwurzel	6191B130228	2
Klenk	Eberwurzel	6191b120726	3
Klenk	Eberwurzel	69191B120726	1
Klenk	Echtes Goldrutenkraut...	1781B110706	2
Klenk	Echtes Labkraut, gesc...	3921C130226	1
Klenk	Echtes Labkraut, gesc...	3921C120802	1
Klenk	Echtes Labkraut, gesc...	3921B101012	1
Klenk	Echtes Labkraut, gesc...	3921B12030	1
Klenk	Efeublätter, geschn.	B130118	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	6661C130226	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661B110916	2
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661A090318	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C131104	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661B101011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C2004	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C120802	14
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C111011	20
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	C120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c120802	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661c130226-34343111	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	nachprüfung	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C13026	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C130226	30
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C130226-32743106	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, gesc...	4661C-111011	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071B091207	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120306	4
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071B090311	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	8120	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	130116	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120306	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-120314	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071a130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071B110329	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6074B100416	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	A130408	3
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120314	18
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A090420	2
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	2
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	9
Klenk	Eichenrinde, geschn.	C-280513-2	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651A070828	3
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B110310	3
Klenk	Eisenkraut, geschn.	12345	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	A130923	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	18
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4654B120611	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B130611	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311a120723	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B130205	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	1911E-02142	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B110509	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B100817	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311A120723	4
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B140704	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031A130430	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	B120925	1
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	B120410	1
Klenk	Eschenblätter, geschn.	5111A-01491	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B110801	4
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B120419	5
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B130306	4
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011b130306	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	B130306	2
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	B120419	1
Klenk	Eucalyptusblätter, ge...	2011B130306-35294110	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	nachprüfung	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-090903	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B130306	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	6621B110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	pzn4266611	1
Klenk	Flohsamen	7380a120109	5
Klenk	Flohsamen	7380A111018	2
Klenk	Flohsamen	7380a111018	1
Klenk	Flohsamen	7380A110317	1
Klenk	Flohsamen	7560A130418	1
Klenk	Flohsamen	7560A120330	1
Klenk	Flohsamen	7560A140203	1
Klenk	Flohsamen	7380A150520	4
Klenk	Flohsamen	A120109	1
Klenk	Flohsamen	A120911	1
Klenk	Flohsamen	7380A120911	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Flohsamen	A130128	1
Klenk	Flohsamen	7380A120109	26
Klenk	Flohsamen	7380A130128	6
Klenk	Flohsamen	7560a120330	1
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501B100428	2
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501A110301	4
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501B090417	1
Klenk	Frauenmantelkraut, ge...	3501C121105	2
Klenk	Gänseblümchen	1210a071301	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A110223	1
Klenk	Gänseblümchen	A130705	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A120215	5
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	3551A110913	2
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	3551A130903	1
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	A110913	2
Klenk	Gänsefingerkraut, ges...	H-280513-3	1
Klenk	Geißkrautenkraut, gesc...	3901B140801	1
Klenk	Geißkrautenkraut, gesc...	3901C110905	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, ...	6731B150630	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, ...	B130117	1
Klenk	Gewürznelken	pzn03485222	1
Klenk	Gewürznelken	1260A101223	2
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	6
Klenk	Gewürznelken	1260A130903	3
Klenk	Gewürznelken	PZN03485222	1
Klenk	Gewürznelken	1260A150304	2
Klenk	Gewürznelken	A120328	1
Klenk	Gewürznelken	1260A120328	6
Klenk	Gewürznelken	1260A100617	2
Klenk	Gewürznelken	pzn3485222	1
Klenk	Ginkgoblätter, geschn.	2461B111108	1
Klenk	Ginkgoblätter, geschn.	2461A100429	10
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A-110816	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A100414	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	A110209	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	1781B110706	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110209	5
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	3991B110304	3
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	3991B130502	2
Klenk	Gundelrebenkraut, ges...	11052317	1
Klenk	Hagebutten	2841B081210	1
Klenk	Hagebutten	B111019	1
Klenk	Hagebutten	2841B110317	1
Klenk	Hagebutten	2841B130523	2
Klenk	Hagebutten	2851A120904	1
Klenk	Hagebutten	A120719	1
Klenk	Hagebutten	B130523	1
Klenk	Hagebutten	3613M-01542	1
Klenk	Hagebutten	A120904	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A101119	3
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2841B111019	2
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120904	4
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A-110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A120102	5
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	2851A150310	4
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	3613M-01543	1
Klenk	Hagebuttenschalen, ge...	A120904	3
Klenk	Hamamelisblätter, ges...	B110214	1
Klenk	Hamamelisblätter, ges...	2051B110214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	4296345	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B130404	4
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B101216	2
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, gesc...	6411B111110	3
Klenk	Heideblüten, gerebelt	13014202	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	2191N110516	5
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	4042013	1
Klenk	Heidelbeerblätter, ge...	N110516	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N121022	8
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n120921	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910n130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	N121022	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2010N110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910A090717	3
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N130131	11
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	910N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrock...	2910N120921	3
Klenk	Hennablätterpulver	20747A111004	1
Klenk	Hennablätterpulver	2074A111004	1
Klenk	Herzgespannkraut, ges...	4071A-100707	1
Klenk	Heublume	10192103	1
Klenk	Heublume	1400A120116	1
Klenk	Heublume	A130304	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B-110519	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B131015	2
Klenk	Hibiscusblüten	1431B111122	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A130320	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120813	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120806	6
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A110125	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291a111124	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A12112o	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2271C120508	6
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A121120	4
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	12273107	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B091116	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B120605	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, g...	3671A-100414	2
Klenk	Hirtentäschelkraut, g...	3671B111201	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, g...	B111201	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A080409	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	2
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130110	3
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911a130320	2
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571a1211	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571a121121	2
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A141126	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	157A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	21091201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	26061201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571a121022	3
Klenk	Holunderblüten, gereb...	A121121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Holunderblüten, gereb...	16061201	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571a120215	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A110223	20
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A130627	2
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A130930	3
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A-110223	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A121121	24
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1901211471	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A110125	4
Klenk	Holunderblüten, gereb...	13021301	1
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A120215	8
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1571A121022	19
Klenk	Holunderblüten, gereb...	1021304	1
Klenk	Hopfenzapfen	4301135	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130107	6
Klenk	Hopfenzapfen	1450A110712	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	12008304	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120817	12
Klenk	Hopfenzapfen	1451B111004	2
Klenk	Hopfenzapfen	1451B-120817	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B140408	2
Klenk	Hopfenzapfen	20071301	1
Klenk	Hopfenzapfen	B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130107	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B120601	5
Klenk	Huflattichblätter, ge...	11101202	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B121203	6
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B111005	2
Klenk	Huflattichblätter, ge...	5122013a	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	5011301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021C130326	12
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021C140730	2
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021b121204	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B130319	6
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B140131	2
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B150407	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	23121302	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	26091301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	B130227	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	KS100061	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	14111302	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	20021301	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	8061207	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2012B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2021B111111	5
Klenk	Huflattichblätter, ge...	2020B120124	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A130418	2
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120828	8
Klenk	Indische Flohsamen	7560A150420	3
Klenk	Indische Flohsamen	7560A140203	4
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120330	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A130710	1
Klenk	Indische Flohsamen	20071302	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B110822	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B100302	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B130110	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6951B110119	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B110801	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B160429	5
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	KS200260	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B130418	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, ge...	6954B160929	2
Klenk	Isländisches Moos, ge...	5191A140828	1
Klenk	Isländisches Moos, ge...	5191N110609	1
Klenk	Jasminblüten	1460A110505	1
Klenk	Johannisbeeren, schwa...	A121106	1
Klenk	Johannisbeeren, schwa...	2990A110620	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A00819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A121120	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	28
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a120604	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120905	10
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100919	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819914	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	268913	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A130612	5
Klenk	Johanniskraut, geschn.	15068103	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	4
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701b120301	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701b130103	2
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701b130807	2
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	106212173	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B120301	3
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130870	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	67001B1203	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6711B110606	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	nachprüfung	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B130103	24
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B12031	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	4797362	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B150407	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, ge...	6701B120817	7
Klenk	Kalmuswurzelstock, un...	B130807	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A-120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140123	2
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	42
Klenk	Kamillenblüten	27111209	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	15
Klenk	Kamillenblüten	4100113002	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A140508	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140624	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A12061	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	11
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120620	20
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	9
Klenk	Kamillenblüten	1290B140123	2
Klenk	Kamillenblüten	27111204	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290a120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A150618	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kamillenblüten	1290B101122	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	4
Klenk	Kamillenblüten	2701211452	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	4
Klenk	Kamillenblüten	1290A110607	3
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110421	1
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	3
Klenk	Kamillenblüten	129A120620	1
Klenk	Kamillenblüten	14111314	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110825	3
Klenk	Kamillenblüten	A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	11101302	1
Klenk	Kamillenblüten	16121301	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A20404	1
Klenk	Kamillenblüten	2310211452	1
Klenk	Kamillenblüten	B130415	2
Klenk	Kamillenblüten	A130516	1
Klenk	Kardamomfrüchte	A110810	3
Klenk	Kardamomfrüchte	A130807	1
Klenk	Kardamomfrüchte	2750A110810	2
Klenk	Kleines Habichtskraut...	3611B11105	1
Klenk	Kleines Habichtskraut...	B111005	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161a120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A080709	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A120206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A101206	3
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120208	3
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A130214	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B121109	22
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B110915	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B140324	2
Klenk	Königskerzenblüten, g...	A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1650A111018	3
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B110203	2
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1650A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B120315	6
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B130820	5
Klenk	Königskerzenblüten, g...	15651B121109	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651b120315	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	3951B121218	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651B150722	1
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1651b130820	2
Klenk	Königskerzenblüten, g...	1650A100608	1
Klenk	Koriander	A121023	3
Klenk	Koriander	2790A130129	2
Klenk	Koriander	2790a121023	1
Klenk	Koriander	2790A121023	9
Klenk	Koriander	2709A130129	1
Klenk	Koriander	2790A151117	1
Klenk	Kornblumenblüten ohne...		1
Klenk	Krauseminzblätter, ge...	2171A120711	1
Klenk	Kümmel	nachprüfung	2
Klenk	Kümmel	2770A130910	1
Klenk	Kümmel	2770a120905	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kümmel	2770A130521	12
Klenk	Kümmel	2770A110601	16
Klenk	Kümmel	5213A1537	1
Klenk	Kümmel	2770A120403	16
Klenk	Kümmel	1810A-01537	1
Klenk	Kümmel	A120905	3
Klenk	Kümmel	2270A130521	1
Klenk	Kümmel	2770A110818	8
Klenk	Kümmel	3712I-1537	1
Klenk	Kümmel	412091-1-P	1
Klenk	Kümmel	2770A131008	4
Klenk	Kümmel	2770A140708	2
Klenk	Kümmel	2770A120905	8
Klenk	Lapachorinde, geschn.	13298302	1
Klenk	Lärchenschwamm	1061a120312	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A111201	2
Klenk	Lavendelblüten	1802211462	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A1209019	1
Klenk	Lavendelblüten	1488B130111	2
Klenk	Lavendelblüten	1489A100125	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A120803	3
Klenk	Lavendelblüten	1489A1203	1
Klenk	Lavendelblüten	313U-01462	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A120919	8
Klenk	Lavendelblüten	1488B130604	6
Klenk	Lavendelblüten	1137903	1
Klenk	Leinsamen	1910212240	1
Klenk	Leinsamen	903312240	1
Klenk	Leinsamen	737A130722	1
Klenk	Leinsamen	2002285	1
Klenk	Leinsamen	7307A130124	2
Klenk	Leinsamen	7307A130722	7
Klenk	Leinsamen	7308A150710	2
Klenk	Leinsamen	7307A140526	3
Klenk	Leinsamen	7300A141201	4
Klenk	Leinsamen	7300A130722	9
Klenk	Leinsamen	7307A141201	6
Klenk	Leinsamen	7307A140605	1
Klenk	Leinsamen	7307A160414	1
Klenk	Leinsamen	7307A-130722	1
Klenk	Leinsamen	7397A140605	1
Klenk	Leinsamen	7300a130110	1
Klenk	Leinsamen	7308A100705	1
Klenk	Leinsamen	7500A140556	1
Klenk	Leinsamen	A130110	1
Klenk	Leinsamen	7307A150710	5
Klenk	Leinsamen	3707A140526	1
Klenk	Leinsamen	7307A130110	18
Klenk	Leinsamen	1913Q-02240	1
Klenk	Leinsamen	7307A131104	14
Klenk	Leinsamen	7308A130110	5
Klenk	Leinsamen	7307A121212	2
Klenk	Leinsamen	7300A100705	2
Klenk	Leinsamen	7300A111107	6
Klenk	Leinsamen	7307a111107	1
Klenk	Leinsamen	7307a131104	1
Klenk	Leinsamen	7307A131021	1
Klenk	Leinsamen	5615003	1
Klenk	Leinsamen	7308A111107	5
Klenk	Leinsamen	7307A-130110	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Leinsamen	7300A130110	9
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	B121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	B110228	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371B-121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371A080508	5
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371B121029	3
Klenk	Liebstöckelwurzel, ge...	6371b121029	2
Klenk	Lindenblätter, geschn.	2471B120502	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B131220	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B110421	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130307	3
Klenk	Lindenblüten, geschn.	Pr.Nr.4411A-01474	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130905	4
Klenk	Lindenblüten, geschn.	B130307	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B111011	7
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611A12110	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611a121120	2
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B121105	6
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B11011	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611A121120	11
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B130905	5
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611B1010004	1
Klenk	Lindenblüten, geschn.	1611b121105	1
Klenk	Lorbeerblätter	B110809	1
Klenk	Lorbeerblätter, geschn.	B110809	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B-131206	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	5122013b	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611b131206	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B090306	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B160613	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B130314	4
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B-120620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B420620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611b110929	2
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B1104104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611A110104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110104	7
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611b130321	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110929	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A110420	5
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	4513A-07035	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6101202	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A120208	10
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A160111	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A141027	4
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A140114	4
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621N130813	8
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621B151029	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	6621A120606	23
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, gesc...	A120606	1
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331B111205	2
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331A120813	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	1581A090713	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	A120312	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	ChB:1581a120312	1
Klenk	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	2
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	A110411	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A081204	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	12345678	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881a101025	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A091119	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A1311105	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	A101025	2
Klenk	Majorankraut, gerebelt	ohne	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A101025	17
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B120529	7
Klenk	Malvenblätter, geschn.	B130225	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B110420	4
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B10529	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B130225	4
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1910211464	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b110207	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B100408	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120508	6
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120427	11
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B-120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B110207	2
Klenk	Malvenblüten, geschn.	150B111215	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A120509	10
Klenk	Manna, geschn.	5221A140210	4
Klenk	Manna, geschn.	5221A150107	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A110314	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A090929	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A132019	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A130219	2
Klenk	Mariendistelfrüchte	70180A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120725	3
Klenk	Mariendistelfrüchte	6621A120606	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120207	2
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701B110610	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	11041310	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701A100916	2
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	913E-01627	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701A111207	12
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	2011402	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701B130318	6
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701a111207	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	3701B111117	1
Klenk	Mariendistelkraut, ge...	B110728	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2131A111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A-101102	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A120821	3
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A151209	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161a111207	2
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A121206	3
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A120718	17
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A121009/PN:1198	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A110818	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A121009	15
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A130806	4
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A111207	21
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2807211503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A110207	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	111207	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A101216	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	27091201	1
Klenk	Melissenblätter, gesc...	2161A121029	6
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A-120507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120419	9
Klenk	Mistelkraut, geschn.	603211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122	12
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A110816	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a121122	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	2901311695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120507	3
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122-35454110	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4961A120419	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A720507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A130307	7
Klenk	Mistelkraut, geschn.	1512211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a130307	2
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N090701	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A110614	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	12274007	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N150121	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A110614	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	A130304	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A120903	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A130515	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325a120903	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert ...	7325A130304	1
Klenk	Mutterkraut, geschn.	4831B110819	2
Klenk	Myrrhe	3351A100628	1
Klenk	Myrrhe	3351A130902	1
Klenk	Myrrhe	3351A160330	1
Klenk	Myrrhe	3351A120514	1
Klenk	Myrrhe	3351A121004	1
Klenk	Natriumdihydrogenphos...	1301005-01	1
Klenk	Natriumhydrogencarbon...	12d11-n02	1
Klenk	Nelkenwurzkräut, gesc...	3931B080714	2
Klenk	Odermennigkraut, gesc...	3481C120508	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B131025	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B120417	2
Klenk	Ölbaumblätter	2211B150818	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B130425	3
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	2221B12112	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	221B121112	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	2221B110718	11
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	B121112	3
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	B110718	1
Klenk	Orthosiphonblätter, g...	17121304	1
Klenk	Pappelknospen	3260A120828	1
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	4231A-110913	1
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	A120329	2
Klenk	Passionsblumenkraut, ...	4231A120329	2
Klenk	Petersilienfrüchte	nachprüfung	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A09120	1
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120606	7
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120283	1
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A120110	1
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A121024	5
Klenk	Petersilienwurzel, ge...	6441A150811	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A130320	7
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	A130806	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A110512	9
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	A121009	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2183A120913	4
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	4513E1503	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1001311505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121206	15
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181B130717	10
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A110207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A111207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A120913	39
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1209211505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161B140321	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A-121206	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161a121029	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A130806	10
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A120718	4
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A121009	6
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2161A07020203	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	312172/3	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	1913A-01505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	CH.2161B080818	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181a120913	3
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A101013	10
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A151119	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A13020	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A100323	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	4113Q1505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A-101013	1
Klenk	Pfefferminzblätter, g...	2181A-120913	1
Klenk	Pfingstrosenwurzel, g...	B110916	2
Klenk	Pfingstrosenwurzel, g...	6421B120327	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü...	1201B120822	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü...	3613m-01445	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blü...	1201B110809	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511c130226	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	2711B111207	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	531A091125	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511B110321	4
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511C130226	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	3613M-01531	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	511B120830	7
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	B120830	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bi...	C130226	3
Klenk	Preiselbeerblätter, g...	2431B101006	2
Klenk	Queckenwurzelstock, g...	6781N111019	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A07020601	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A100707	3
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A120207	1
Klenk	Rhabarberwurzel, gesc...	7761B130514	2
Klenk	Rhabarberwurzel, gesc...	6891B111118	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Ringelblumenblüten	1250A110511	1
Klenk	Ringelblumenblüten	C120321	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B120312	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130517	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B160530	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	112211448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B120419	3
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B130321	6
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B130927	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B140211	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B150902	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241B110118	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	204311448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	2000234	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1241N151209	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	1240A110418	2
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	3013E1448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, g...	B130517	2
Klenk	Rosenblüten	1561A121016	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g...	1561A110404	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g...	1561A121016-34023101	1
Klenk	Rosenblütenblätter, g...	1561B101210	3
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	112E-01510	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A130201	31
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A131118	12
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A120224	22
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A140910	3
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261a120224	4
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A150622	3
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A160905	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A081117	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	61A131118	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	A130201	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A100916	2
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	301401	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261a160329	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...		1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261a130201	1
Klenk	Rosmarinblätter, gesc...	2261A160329	1
Klenk	Roskastanienblätter,...	255100903	1
Klenk	Roskastanienblätter,...	2551B111013	9
Klenk	Roskastanienblätter,...	N130124	2
Klenk	Roskastanienblätter,...	2551B081223	1
Klenk	Roskastanienblätter,...	2551N130124	3
Klenk	Roskastanienblüten, ...	1440A110311	3
Klenk	Rotkleeblüten	7470A130311	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A120116	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A130122	16
Klenk	Rotkleeblüten	nachprüfung	3
Klenk	Rotkleeblüten	811Q-07163	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A110727	3
Klenk	Rotkleeblüten	1640a130122	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, gesc...	1591A-110511	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, gesc...	1591A110511	15
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951-A-110621	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B12118	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B121218	2
Klenk	Safran (Gewürz)	384A130320	2
Klenk	Safran (Gewürz)	384A-120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A110608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Safran (Gewürz)	384a120410	1
Klenk	Safran in Fäden	380A120416	2
Klenk	Safran in Fäden	380a130613	1
Klenk	Safran in Fäden	380a120416	1
Klenk	Safran in Fäden	380A130613	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	C120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301a120403	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301c120126	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A100726	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2310A120403	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	21021313	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12026	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C120126	17
Klenk	Sarsaparille, geschn.	6561B111108	2
Klenk	Sarsaparille, geschn.	B111108	1
Klenk	Sauerampferkraut, ges...	11165306	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120726	22
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120611	12
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A1230726	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A111124	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120529	13
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A110922	2
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120903	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A121018	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	1804211642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831N110218	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A110601	2
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A-120726	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	2213U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831c131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	4413Q1642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A1111124	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	4713U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831a120611	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831A120018	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, g...	3831C131104	1
Klenk	Schafgarbenblüten, ge...	4181A121130	1
Klenk	Schafgarbenblüten, ge...	1511A111129	1
Klenk	Schafgarbenblüten, ge...	A110816	3
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	A130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181a11011	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181A111122	7
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181A110111	19
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181A101102	3
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	15333007	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181A130513	12
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181A121130	16
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181B130709	2
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181A130710	1
Klenk	Schafgarbenkraut, ges...	4181a130513	1
Klenk	Schlehdornblüten	2612E-01468	1
Klenk	Schlehdornblüten, ger...	1150n101109	1
Klenk	Schlehdornblüten, ger...	1150N101109	3
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B110314	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	A111018	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A100907	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B130808	6
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A-100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B110314	11
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B100414	2
Klenk	Schlüsselblumenwurzel...	6461A100511	1
Klenk	Schlüsselblumenwurzel...	B130218	3
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A-110301	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A120611	6
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A130904	4
Klenk	Schöllkraut, geschn.	1406111632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	5
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731B100205	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	4711E-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	nachprüfung	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A110301	12
Klenk	Schwarze Johannisbeer...	2251a110204	1
Klenk	Schwarze Johannisbeer...	22511A110204	1
Klenk	Schwarze Johannisbeer...	2251A110204	4
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	A130422	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434a150608	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A120712	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A130422	3
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A140923	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, g...	7434A150608	4
Klenk	Schwarzer Pfeffer	A130415	2
Klenk	Schwarzkümmelsamen	A120703	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A120703	1
Klenk	Senfsamen, weiß	7250A120911	1
Klenk	Senfsamen, weiß, gepu...	7254A141202	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B110907	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A110207	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120403	5
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A100525	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120521	6
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B130214	4
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C130326	17
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331c130326	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	B130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B150903	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331b130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C120614	12
Klenk	Sonnenblumenblüten, g...	1701B091013	1
Klenk	Sonnenblumenblüten, g...	1711I-07036	1
Klenk	Spargelwurzelstock, g...	6151B100332	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A100615	4
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A-110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A130115	7
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	427A111125	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4281N111121	2
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A130716	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	A110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter,...	4271A110816	6
Klenk	Steinklee kraut, geschn.	4151A120912	2
Klenk	Sternanis	2690A130903	2
Klenk	Sternanis	2695B120308	1
Klenk	Sternanis	2696B111109	1
Klenk	Sternanis	B111109	1
Klenk	Sternanis	2690A120809	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Sternanis	2690A111013	3
Klenk	Sternanis	2690A101026	2
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A120806	15
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A110303	5
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681A-120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	11216103	5
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	B130715	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut,...	4681B130715	7
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	4
Klenk	Süßer Fenchel	2870130304A	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A140528	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A131002	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a111004	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120806	5
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A140109	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130426	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6281a120611	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a121126	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A121126	36
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A111004	17
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130426	22
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a120611	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120611	16
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130820	7
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381111A121126	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130820	3
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	638A130820	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A110531	2
Klenk	Süßholzwurzel, ungesch.	6391A080905	5
Klenk	Süßholzwurzel, ungesch.	6390A101020	1
Klenk	Süßholzwurzel, ungesch.	6391A110421	4
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A110714	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A121204	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A101206	1
Klenk	Tang, geschn.	1051A110920	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080103	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470a120111	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080910	1
Klenk	Taubnesselblüten	nachprüfung	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470a080103	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A120111	7
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	B120628	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	3711B-111216	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, g...	3711B111216	2
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B120508	4
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B130129	5
Klenk	Teufelskrallenwurzel	10111204	1
Klenk	Theriak, gepulvert	12189403	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a130109	4
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130910	2
Klenk	Thymian, gerebelt	A130910	3
Klenk	Thymian, gerebelt	1910211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a110728	2
Klenk	Thymian, gerebelt	2103311688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A1200111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A141203	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130109	86
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A-120111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a120111	4
Klenk	Thymian, gerebelt	1005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Thymian, gerebelt	2902211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	11121307	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622B110519	3
Klenk	Tinnevelly-Sennesfrüc. ...	1041B120327	2
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B131029	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B150825	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B140227	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914b120112	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B111013	11
Klenk	Trichloressigsäure	11294318	2
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841a120413	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841A1101120	1
Klenk	Veilchenwurzel	B130102	1
Klenk	Veilchenwurzel	B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	6831B111013	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, ...	140713a	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, ...	4301A120912	2
Klenk	Vogelknöterichkraut, ...	4301A121120	3
Klenk	Vogelmierenkraut, ges. ...	4551b110222	1
Klenk	Vogelmierenkraut, ges. ...	4551B090528	1
Klenk	Wacholderbeeren	2890A100120	2
Klenk	Wacholderbeeren	2890A101201	8
Klenk	Wacholderbeeren	A120709	3
Klenk	Wacholderbeeren	2890A130513	2
Klenk	Wacholderbeeren	2890a120709	1
Klenk	Wacholderbeeren, zers. ...	2896B121016	7
Klenk	Waldmeisterkraut, ges. ...	3601B090114	1
Klenk	Waldmeisterkraut, ges. ...	3601B140321	1
Klenk	Waldmeisterkraut, ges. ...	B090114	3
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111B151028	2
Klenk	Walnussblätter, geschn.	A130410	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A130410	4
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A110816	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	F-280513-1	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A-120123	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A131029	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	7114B120906	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120906	2
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120613	3
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B080806	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711b120613	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B111020	6
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A-100118	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A100118	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120307	6
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120123	4
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751c120614	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751a120307	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A080902	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	4510I-01634	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A130304	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A101202	6
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221N130201	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A090311	2
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	66221A101202	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	A130304	1
Klenk	Weidenrinde, geschn.	811B100910	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k. ...	4721A120418	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721A101010	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721A120903	7
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	C120321	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	A120418	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C2120321	2
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	2512U-01641	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721B130528	1
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C110701	4
Klenk	Weidenröschenkraut, k...	4721C130618	4
Klenk	Weinlaub, geschn.	2491B100707	1
Klenk	Weinlaub, geschn.	2491B120918	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	14101301	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120727	14
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971a120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971a120215	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971a120813	2
Klenk	Weißdornblätter mit B...	A130307	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120813-34103101	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A130307-3447	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A120813	26
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A110620	7
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1971A130307-35014110	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	1972A120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	20121302	1
Klenk	Weißdornblätter mit B...	28101307	1
Klenk	Weißdornblüten	B1112107	1
Klenk	Weißdornblüten	1351B130819	3
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B121203	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B110818	2
Klenk	Weißer Ton	424A130507	2
Klenk	Weißer Ton	45131I01190	1
Klenk	Weißer Ton	424A100819	2
Klenk	Weißer Ton	424A130507	4
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A110324	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A1100324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A121130	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	A110324	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A101018	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A130927	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	B121016	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	610A101018	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A130907	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A130708	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A120906	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	A130221	3
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	621A130221	1
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	621A091016	3
Klenk	Zitronenschalen, gesc...	B130521	1
Klenk	Zitronenverbenaenblätt...	2411B110408	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge...	12007505	1
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge...	6941B110329	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, ge...	6941B121025	3
Kottas	Bitterer Fenchel	P15301479	1
Kräuter Sc	Betonienkraut, geschn.	38546	1
kräuter schulte	Enzianwurzel, geschn.	52348	1
kräuter schulte	Pomeranzenschalen, bi...	51265	1
kräuter schulte	Rosenblütenblätter, g...	47543	1
kräuter schulte	Tormentillwurzelstock	51952	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kräuter Schulte	Buccoblätter	54519	1
Kräuter Schulte	China Pai Mu Tan	52783	1
Kräuter Schulte	Cimicifugawurzelstock...	3308M-02176	1
Kräuter Schulte	Dillfrüchte	6363	1
Kräuter Schulte	Eberraute, geschn.	50870	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	53473	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	51369	1
Kräuter Schulte	Nelkenwurzkraut, gesc...	51737	1
Kräuter Schulte	Queckenwurzelstock, g...	53016	2
Kräuter Schulte	Roter Tee	52029	1
Kräuter Schulte	Rotkleeblüten	53778	1
Kräuter Schulte	Schlehdornblüten, ger...	53233	2
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge...	54500	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge...	54977	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, ge...	54524	2
Kräuter Schulte	Silberwurzkraut, gesc...	38970	1
Kräuter-Schulte	Pfefferminzblätter, g...	56254	1
Kräuter-Schulte	Sauerampferkraut, ges...	55272	1
Kräuter-Schulte	Waldmeisterkraut, ges...	52878	1
Kräuter-Schulte	Zitwerwurzelstock, ge...	25713	1
linnea/salficalcan	Griffonia Extrakt	50814001	1
Lohman	Natriumsulfat-Decahyd...	1210005-02	3
Lycored	Caromix	CMXVBAF-011301	1
Macfarlan Smith/Noweda	Cocainhydrochlorid	15224802	2
Macsen laboratories/P...	Methylrosaniliniumchl...	1989	1
Magnesia/ Noweda	Magnesiumsulfat-Hepta...	26251	3
meltem	Süßer Fenchel	türkei	1
Merck	Codeinphosphat-Hemihy...	120765	1
Merck	Schweres basisches Bi...	75419201	1
Merck	Trichloressigsäure	12821	1
Microsin Pharmorgana	Kupferorotat-Dihydrat	565313	1
Microsin Pharmorgana	Zinkorotat-Dihydrat	0RZ00113	1
Nachprüfung	Anis	5010U-01530	1
Nachprüfung	Bockshornsamen, gepul...	2412E02239	1
Nachprüfung	Cimicifugawurzelstock...	10281113	1
Nachprüfung	Eberraute, geschn.	3451A070919	1
Nachprüfung	Eberwurzel	2812U02133	1
Nachprüfung	Heidekraut, geschn.	5110A03224	1
Nachprüfung	Heublume	1911E01459	1
Nachprüfung	Kaliumhydrogencarbonat	1105	1
Nachprüfung	Schwarze Johannisbeer...	1003	1
Nachprüfung	Stiefmütterchenkraut,...	10291007	1
new zealand pharmaceu...	Desoxycholsäure	411656	1
noweda	Anis	11101201	3
noweda	Baldrianwurzel, geschn.	11103603	1
noweda	Brennnesselblätter, g...	10291404	1
noweda	Isländisches Moos, ge...		1
noweda	Lavendelblüten	11327904	1
noweda	Löwenzahnwurzel, gesc...		1
noweda	Walnussblätter, geschn.		1
noweda	Wermutkraut, geschn.	11085709	1
Noweda	Alantwurzel, geschn.	6341B111118	3
Noweda	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318744	2
Noweda	Ammoniumhydrogencarbo...	11145601	3
Noweda	Andornkraut, geschn.	4141A080513	1
Noweda	Angelikawurzel	38011111	2
Noweda	Angelikawurzel	272720	2
Noweda	Angelikawurzel	12070802	1
Noweda	Anis	11101203	10
Noweda	Anis	521103501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Baldrianwurzel, geschn.	12033804	10
Noweda	Baldrianwurzel, geschn.	11103609	6
Noweda	Bärentraubenblätter, ...	11213011	6
Noweda	Bärentraubenblätter, ...	267926	2
Noweda	Bärlappkraut, geschn.	9378808	1
Noweda	Bärlappkraut, geschn.	11050001	1
Noweda	Bentonit	1301012-01	1
Noweda	Bentonit	11304415	1
Noweda	Birkenblätter, geschn.	12193004	7
Noweda	Birkenblätter, geschn.	12193105	4
Noweda	Birkenblätter, geschn.	11189508	2
Noweda	Bitterer Fenchel	12094707	1
Noweda	Bohnenhülsen, geschn.	265670	1
Noweda	Boldoblätter, geschn.	11016507	1
Noweda	Brennnesselblätter, g...	10375901	5
Noweda	Brennnesselblätter, g...	41010712	1
Noweda	Brennnesselblätter, g...	262338	1
Noweda	Calciumhydrogenphosph...	11287501	2
Noweda	Coffeincitrat	CCC-1101	1
Noweda	Damianablätter, geschn.	200151	1
Noweda	Eberwurzel	12163702	3
Noweda	Eberwurzel	11198101	1
Noweda	Echtes Labkraut, gesc...	10375701	1
Noweda	Eibischblätter, geschn.	13199604	5
Noweda	Eichenrinde, geschn.	10348617	11
Noweda	Frauenmantelkraut, ge...	1215301	1
Noweda	Goldrutenkraut, geschn.	11280306	4
Noweda	Haferstroh, geschn.	11280003	1
Noweda	Hagebuttenschalen, ge...	275394	3
Noweda	Hauhechelwurzel, gesc...	11103102	1
Noweda	Hauhechelwurzel, gesc...	272831	3
Noweda	Hibiscusblüten	11036507	2
Noweda	Himbeerblätter, geschn.	12103101	11
Noweda	Hirtentäschelkraut, g...	11036409	1
Noweda	Hopfenzapfen	274725	1
Noweda	Hopfenzapfen	12008313	1
Noweda	Indische Flohsamen	7560A110125	1
Noweda	Isländisches Moos, ge...	11101602	1
Noweda	Kaliumhydrogencarbonat	1004019-01	1
Noweda	Kamillenblüten	12111903	3
Noweda	Kamillenblüten	11169603	2
Noweda	Kap-Aloe, gepulvert	11132104	1
Noweda	Koriander	12080902	1
Noweda	Koriander	13010302	4
Noweda	Kümmel	12226503	6
Noweda	Kümmel, zerstoßen	12116904	4
Noweda	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	11F21-N03	1
Noweda	Kupfer-(II)-sulfat-Pe...	12B09-N10	1
Noweda	Lindenblüten, geschn.	10273608	3
Noweda	Lindenblüten, geschn.	12170702	4
Noweda	Lorbeerblätter	12299101	2
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030311	5
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wu...	11217101	1
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wu...	521101126	1
Noweda	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030305	3
Noweda	Magnesiumchlorid-Hexa...	11H01-N03	1
Noweda	Magnesiumsulfat-Hepta...	11H29-N02	3
Noweda	Manna, gepulvert	11170102	1
Noweda	Manna, geschn.	5221A110817	2
Noweda	Mariendistelkraut, ge...	10315905	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Melissenblätter, gesc...	10310913	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	12H28-N06	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	9238104	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	9238101	1
Noweda	Methylrosaniliniumchl...	2159	2
Noweda	Molekulardestillierte...	11160010	1
Noweda	Mönchspfefferfrüchte	12016902	2
Noweda	Natriumhydrogencarbon...	11197801	1
Noweda	Odermennigkraut, gesc...	9300106	1
Noweda	Orthosiphonblätter, g...	2221B101213	2
Noweda	Passionsblumenkraut, ...	10079510	1
Noweda	Petersilienfrüchte	7370A091120	5
Noweda	Pfefferminzblätter, g...	11294411	2
Noweda	Pfefferminzblätter, g...	2911U-01505	1
Noweda	Pomeranzenblüten (Blü...	11049211	1
Noweda	Prednisolon 1:10 Verr...	11L13-N06	1
Noweda	Rhabarberwurzel, gesc...	6891B100421	1
Noweda	Ringelblumenblüten, g...	268876	1
Noweda	Ringelblumenblüten, g...	12221709	9
Noweda	Roskastanienblätter,...	11063502	2
Noweda	Roskastanienblätter,...	11063501	1
Noweda	Salbeiblätter, geschn.	11056119	2
Noweda	Salbeiblätter, geschn.	11347511	12
Noweda	Salbutamolsulfat	13K12-N02	1
Noweda	Schachtelhalmkraut, g...	10375511	1
Noweda	Schafgarbenkraut, ges...	12378603	1
Noweda	Schlüsselblumenwurzel...	12064504	7
Noweda	Schwarze Senfsamen, g...	12350204	7
Noweda	Schweres basisches Bi...	13/01-N02	1
Noweda	Sennesblätter, geschn.	11277305	2
Noweda	Spitzwegerichblätter,...	10315712	4
Noweda	Spitzwegerichblätter,...	251029	1
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	521200852	1
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	70226/1	1
Noweda	Tausendgüldenkraut, g...	10104012	2
Noweda	Theriak, gepulvert	11082404	1
Noweda	Thymian, gerebelt	11345007	7
Noweda	Thymian, gerebelt	11345002	4
Noweda	Thymian, gerebelt	521303908	1
Noweda	Thymian, gerebelt	11345014	18
Noweda	Tonkabohnen	1040A111026	1
Noweda	Tragant, gepulvert	11128910	1
Noweda	Tragant, gepulvert	12108807	1
Noweda	Wacholderbeeren	521101635	1
Noweda	Walnussblätter, geschn.	10050416	2
Noweda	Walnussblätter, geschn.	10050414	1
Noweda	Weidenrinde, geschn.	4609A-01305	1
Noweda	Weidenröschenkraut, k...	10326106	3
Noweda	Weißdornblätter mit B...	11366001	2
Noweda	Weißdornblätter mit B...	10273515	7
Noweda	Zitwerwurzelstock, ge...	11091605	5
Noweda 06.04.2016	Bitterer Fenchel	15443201	1
Noweda/Henry Lamotte	Schwarze Senfsamen, g...	1493708	1
Noweda10.02.2017	Tormentillwurzelstock	15364313	1
Otto Fischer GmbH	Natriumhydrogencarbon...	6521021	1
Phagron/Ph	Aluminiumchlorid-Hexa...	11I23-N06	1
Pharmachem.Pößneck/Ph...	Amfetaminsulfat	13G08-N11	4
Pharmorgana	Caromix	cmx-PL101112	1
Pharmorgana	Kupferorotat-Dihydrat	CH-565313	1
Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexa...	11/23-N06	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexa...	13D22-N09	37
Phoenix	Bockshornsamen	11313206	7
Phoenix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120104	1
Phoenix	Goldrutenkraut, geschn.	265283	2
Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	10136409	1
Phoenix	Holunderblüten, gereb...	10291309	3
Phoenix	Kaliumhydrogencarbonat	12141915	5
Phoenix	Magnesiumsulfat-Hepta...	12L10-N07	14
Phoenix	Manna, geschn.	522A120509	1
Phoenix	Methadonhydrochlorid	15244715	1
Phoenix	Natriumhydrogencarbon...	13B18-N03	1
Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	231C130326	1
Phoenix	Spitzwegerichblätter,...	4271A11016	1
Phoenix	Wacholderbeeren		1
Phoenix	Zitwerwurzelstock, ge...	13010104	2
PHOENIX 19.05.2014	Schwarzer Pfeffer	13221105	1
Phoenix 27.03.2012	Leinsamen	11177302	1
Phoenix am 03.12.2010	Bärentraubenblätter, ...	4910B-1518	1
PHOENIX am 08.06.2012	Beifußkraut, geschn.	12016703	1
Phoenix am 11.06.2012	Salbeiblätter, geschn.	2301A110204	11
PHOENIX am 14.05.2012	Artischockenblätter, ...	11151905	1
Phoenix am 30.01.2013	Kamillenblüten	1290A	1
Phoenix, 04.09.2012	Brennnesselblätter, g...	12195002	4
Phoenix, 13.09.2012	Thymian, gerebelt	44622A120111	1
Phonix	Leinsamen	13296703	3
phönix	Kap-Aloe, geschn.	15283011	1
phönix	Myrrhe	3351a160330	1
phönix	Myrrhe	15021411	1
phönix	Natriumalginat	11509036-02	1
phönix	Tormentillwurzelstock	15364343	1
Phönix	Aluminiumchlorid-Hexa...	12/27-N01	10
Phönix	Aluminiumkaliumsulfat	14263801	1
Phönix	Aluminiumkaliumsulfat	110804902	1
Phönix	Amfetaminsulfat	16a29-b03-328317	1
Phönix	Amfetaminsulfat	16A29-B03-328317	1
Phönix	Amfetaminsulfat	13B11N04	1
Phönix	Besenginsterkraut, ge...	12358801	2
Phönix	Birkenblätter, geschn.	1901120802	1
Phönix	Cinchocainhydrochlorid	13E13-N07	1
Phönix	Efeublätter, geschn.	11101102	1
Phönix	Ehrenpreis, gesc...	13089201	4
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071a120314	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071A130612	4
Phönix	Eichenrinde, geschn.	10348609	3
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	269197	3
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120315	8
Phönix	Gänsefingerkraut, ges...	11328107	7
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Hagebutten	10281021	1
Phönix	Hufattichblätter, ge...	278296	3
Phönix	Ingwerwurzelstock, ge...	13310601	1
Phönix	Jasminblüten	12143206	1
Phönix	Kamillenblüten	1300A120426	1
Phönix	Kreatin	mysjhskeu	1
Phönix	Leinsamen	7307A111107	13
Phönix	Lindenblüten, geschn.	1611A12120	1
Phönix	Löwenzahnkraut mit Wu...	6611B110131	2
Phönix	Melissenblätter, gesc...	2161A150324	1
Phönix	Methadonhydrochlorid	70245	8
Phönix	Natriumcarbonat-Decah...	13036904	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Natriumhydrogencarbon...	13390515	1
Phönix	Natriumhydrogencarbon...	206027	2
Phönix	Natriummonohydrogenph...	1302800,	1
Phönix	Natriummonohydrogenph...	13028101	1
Phönix	Orthosiphonblätter, g...	12225701	1
Phönix	Pfefferminzblätter, g...	2181A141016	1
Phönix	Rhabarberwurzel, gesc...	12211905	5
Phönix	Schachtelhalmkraut, g...	12288807	2
Phönix	Schafgarbenkraut, ges...	1237962	1
Phönix	Schafgarbenkraut, ges...	13029103	18
Phönix	Schwarze Senfsamen, g...	17196303	1
Phönix	Steinklee Kraut, geschn.	1237903	1
Phönix	Süßholzwurzel, ungesc...	276425	1
Phönix	Talkum	10148805Retest	1
Phönix	Tausendgüldenkraut, g...	11093612	2
Phönix	Tormentillwurzelstock	15364302	1
Phönix	Wacholderbeeren	13020903	1
Phönix	Wermutkraut, geschn.	12355806	6
Phönix	Ysopkraut, geschn.	11374306	1
Phönix	Zimtrinde, Stangen	610A130927	1
Phönix	Aluminiumkaliumsulfat	13356108	1
Phönix 04.03.13	Seifenwurzel, rot, ge...	6561B111108	1
Phönix 05.10.2012	Ringelblumenblüten, g...	121005	1
Phönix 05.10.2012	Schafgarbenkraut, ges...	121005	1
Phönix 05.10.2012	Walnussblätter, geschn.	121005	1
Phönix 08.03.13	Bittersüße Nachtschat...	5601A080513	4
Phönix 08.08.2012	Kümmel	1103213	1
Phönix 10.01.2014	Sennesblätter, geschn.	13136707	1
Phönix 12.10.13	Vogelknöterichkraut, ...	12368906	4
Phönix 18.10.2013	Natriumdihydrogenphos...	12198512	1
phönix 22.01.2013	Schafgarbenkraut, ges...	271873	1
Phönix 23.08.2012	Bärentraubenblätter, ...	23910B120314	1
Phönix 24.09.2012	Mistelkraut, geschn.	120924	1
Phönix 24.12.12	Baldrianwurzel, geschn.		1
Phönix 27.03.2013	Calciumchlorid-Dihydrat	1107010-02	1
Phönix 31.10.12	Passionsblumenkraut, ...	12031701	2
phönix 8.08.2013	Wacholderbeeren	289017	1
Phönix Gotha	Eberwurzel	6191B111205	1
Phönix Gotha	Geikrautenkraut, gesc...	11307905	1
Phönix Gotha	Majorankraut, gerebelt	11212709	1
Phönix Gotha	Natriummonohydrogenph...		1
Phönix Gotha	Natriumthiosulfat Pen...	10E07-N13	1
phönix, 13.06.2012	Calciumchlorid-Dihydrat	11230918	1
phönix, 14.01.2013	Hopfenzapfen	130114	1
Phönix, 15.01.2013	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1
Phönix/	Frauenmantelkraut, ge...	14066009	2
Phönix/	Johanniskraut, geschn.	14065707	1
Phönix/Euro	Magnesiumchlorid-Hexa...	1208025-01	2
Phönix/Phönix	Schwarze Senfsamen, g...	16333503	1
Probe	Attichwurzel, geschn.	12345	1
Probe	Pfefferminzblätter, g...	1223456	1
Productos Quimicos	D-(+)-Mannose	16000524	1
Purren Apotheke	Schweres basisches Bi...	11H31-N06	1
Redwood	Damianablätter, geschn.	216451	1
Richter	Alantwurzel, geschn.	P158683	1
Richter	Beifußkraut, geschn.	b200112	1
Richter	Enzianwurzel, geschn.	P200907	1
Richter	Gundelrebenkraut, ges...	s99/09	1
Richter	Ingwerwurzelstock, ge...	KR27992	1
Richter	Lungenkraut, geschn.	P195884	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Richter	Maisgriffel, geschn.	B189316	1
Richter	Rosenblütenblätter, g...	P236157	1
Richter	Rosskastanienblüten, ...	s-09/09	1
Richter	Tormentillwurzelstock	P209904	1
Rondell Apotheke	Coffeincitrat	15A05-B03-307309	2
Safic	Amygdalin	12121302	1
Safic Alcan	Amygdalin	150117	1
SAFICALCAN	Amygdalin	Test3.3.14	1
SAFICALCAN	Amygdalin	BatchATA08041002	1
SAFICALCAN	Amygdalin	13041202/2.Tonne	1
SAFICALCAN	Amygdalin	13041202/1.Tonne	1
SAFICALCAN	Amygdalin	120141701	1
SAFICALCAN	Desoxycholsäure	413678	1
SAFICALCAN	Dimercaptobernsteinsä...	20140618	1
SAFICALCAN	Glycyrrhizinsäure	11592	1
Safic-Alcan Deutschla...	Amygdalin	17937-AA/1	1
Safic-Alcan Deutschla...	Amygdalin	18012-AD/1	1
Salfic-Alcan	Amygdalin	BAE-150610	2
Salfic-Alcan	Amygdalin	NSMPK06211-BAE	1
sana 09.12.14 3,75	Guajakholz, geschn.	13343802	1
Sana 21.10.14 Ek 3.57	Maisgriffel, geschn.	13381603	2
sanacorp	Anis	15398602	5
sanacorp	Artischockenblätter, ...	12173301	1
sanacorp	Bittersüße Nachtschat...	9354603	1
sanacorp	Brennnesselblätter, g...	12184705	1
sanacorp	Eisenkraut, geschn.	12188201	1
sanacorp	Hagebutten	10281015	1
sanacorp	Hirtentäschelkraut, g...	11010505	1
sanacorp	Königskerzenblüten, g...	11020706	1
sanacorp	Kümmel	2656259	1
sanacorp	Kürbiskerne, geschält	14186909	1
sanacorp	Löwenzahnkraut mit Wu...	11030310	1
sanacorp	Mädesüßblüten, gerebelt	10349304	1
sanacorp	Maisgriffel, geschn.	10034711	1
sanacorp	Majorankraut, gerebelt	11212701	1
sanacorp	Malvenblüten, geschn.	10357906	1
sanacorp	Passionsblumenkraut, ...	11049107	1
sanacorp	Rosenblütenblätter, g...	10306512	1
sanacorp	Rosmarinblätter, gesc...	12221705	1
sanacorp	Salbeiblätter, geschn.	11056123	7
sanacorp	Steinkleeakraut, geschn.	10335409	1
Sanacorp	Aluminiumchlorid-Hexa...	1210014-02	30
Sanacorp	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	2
Sanacorp	Amfetaminsulfat	12/24-N03	1
Sanacorp	Bärentraubenblätter, ...	2391B110209	3
Sanacorp	Bärlappkraut, geschn.	13101502	2
Sanacorp	Betonienkraut, geschn.	13048903	4
Sanacorp	Brennnesselblätter, g...	12184707	12
Sanacorp	Brennnesselsamen	13010602	1
Sanacorp	Brennnesselwurzel, ge...	11265001	2
Sanacorp	Echtes Goldrutenkraut...	12343103	1
Sanacorp	Echtes Labkraut, gesc...	12369003	10
Sanacorp	Echtes Labkraut, gesc...	11265109	1
Sanacorp	Frauenmantelkraut, ge...	12153309	21
Sanacorp	Geißrautenkraut, gesc...	12017911	1
Sanacorp	Heidelbeerblätter, ge...	2191A130410	2
Sanacorp	Hibiscusblüten	12267508	2
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13038001	7
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13101604	3
Sanacorp	Kamillenblüten	1300A120725	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Kamillenblüten	12294809	3
Sanacorp	Kamillenblüten	12294804	6
Sanacorp	Kümmel		2
Sanacorp	Kürbiskerne, geschält	16081212	1
Sanacorp	Lindenblüten, geschn.	264045	1
Sanacorp	Löwenzahnkraut mit Wu...	13108803	3
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12171913	1
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12344806	2
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274006	3
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274008	2
Sanacorp	Mutterkraut, geschn.	12380201	3
Sanacorp	Natriumhydrogencarbon...	12D11-N02	15
Sanacorp	Natriummonohydrogenph...	12345013	7
Sanacorp	Schachtelhalmkraut, g...	13344307	1
Sanacorp	Sennesblätter, geschn.	13136701	4
Sanacorp	Stiefmütterchenkraut,...	12221-01694	1
Sanacorp	Stiefmütterchenkraut,...	278106	2
Sanacorp	Tang, geschn.	11351105	1
Sanacorp	Tormentillwurzelstock	12040712	3
Sanacorp	Wacholderbeeren	12330509	1
Sanacorp	Wermutkraut, geschn.	12103002	2
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	13336101	6
sanacorp,	Methadonhydrochlorid	16135302	1
Sanacorp, 6.7.15; 1.70EUR	Eichenrinde, geschn.	14277002	1
sanacorp;3,32;18.06.15	Koriander	13299495	1
Siegfried Ltd, Divisi...	Methadonhydrochlorid	15244712	1
siehe WE-Prüfprotokoll	8-Chininolsulfat Mo...	96/09	1
Sigma-Aldrich	Natriumbutyrat	Lot.091M-5302V	1
Sigma-Aldrich	Natriumpropionat	SLBK5249V	1
Sino Phyto	Hagebuttenschalen, ge...	1290142	1
Sino Phyto	Myrrhe	90001070	1
Spangro/gepepharm	Bitterer Fenchel	15007602	2
Spangropharm	Kamillenblüten	11169606	2
Spangropharm	Mistelkraut, geschn.	10273408	1
Spinnrad	Schwarzkümmelsamen	11931059	1
Spinnrad/Phoenix	Schwarzkümmelsamen	613310592	1
Stefes	Tocomax 20%	111013	1
Stefes	Tocomax 20%	30613	1
stumpf	Magnesiumchlorid-Hexa...	1301c012-277804	1
Symrise	D-(+)-Mannose		1
Synop	Morphinhydrochlorid	15I09-B08	1
Synopharm	Cocainhydrochlorid	16B11-B05	1
Synopharm am 10.09.2012	Methadonhydrochlorid	12B21-No3	1
Testmessung	Amygdalin	13041201	3
Testmessung	Amygdalin	13041202	1
Testmessung	Amygdalin	13011101	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67043	28
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	21082013B	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	57043	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	PH10051	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	LOT067043	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	20170808-03361	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	56047	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	54
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	33299	1
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	14384	2
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	260EXP1016	1
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	7664	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihy...	67038	2
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihy...	67054	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	20170808-03065	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	67052	10
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	59819	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogen...	67035	2
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	3
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67049	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70246	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	2615M-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	6
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	PH120087	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	1415E-01879	1
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	2
unbekannt	Magnesiumchlorid-Hexa...	unbekannt	1
Unisan	D-Ribose	JXCZSJ13D-013	2
VDL	Basilikumkraut, gereb...	12007004	1
VDL	Boldoblätter, geschn.	11016503	1
VDL	Ruhrkrautblüten, gesc...	10244406	1
VDL	Schachtelhalmkraut, g...	10328914	1
VDL	Schlüsselblumenblüten	11206806	1
VDL;15.06.15;6,83EUR	Kümmel	13306007	1
vedono	Anis, gepulvert	11306208	1
vedono	Hibiscusblüten	12007313	1
vedono	Quendelkraut, geschn.	11374807	2
vedono	Rhabarberwurzel, gesc...	12211907	6
vedono	Weihrauch-Granulat	12120009	5
vedono	Weihrauch-Granulat	12120012	1
Weltecke	Mädesüßkraut, geschn.	67010413	1
Weltecke	Thymian, gerebelt	67101212	1
Weltecke / GEHE	Schlüsselblumenblüten	63011112	1
Wolf	Anis	216346	1
Wolf	Anis	B216346	16
Wolf	Anis	B-671	2
Wolf	Anis	B671	1
Wolf	Anis	L401F1413	1
Wolf	Anis	215346	1
Wolf	Anis	L401F292b	4
Wolf	Bitterer Fenchel	B-682	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B382	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-493	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-492	5
Wolf	Bitterer Fenchel	B492	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B362	2
Wolf	Bitterer Fenchel	B-362	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	P234605	10
Wolf	Brennnesselblätter, g...	B821	1
Wolf	Brennnesselblätter, g...	B-821	1
Wolf	Dillfrüchte	23622	6
Wolf	Dillfrüchte	E-501	1
Wolf	Dillfrüchte	L30057	5
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	23187	4
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	B-698	2
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	p931	1
Wolf	Frauenmantelkraut, ge...	E-822	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	B-457	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P222676	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P201727	19
Wolf	Hirtentäschelkraut, g...	B449	2
Wolf	Holunderblüten, gereb...	22765	1
Wolf	Holunderblüten, gereb...	B-810	1
Wolf	Holunderblüten, gereb...	E-738	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wolf	Holunderblüten, gereb...	22749	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	19468	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-455	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-424	2
Wolf	Kamillenblüten	23242	1
Wolf	Kümmel	B-224	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	22094	1
Wolf	Lindenblüten, geschn.	B449	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	P232243	9
Wolf	Majorankraut, gerebelt	B163516	6
Wolf	Majorankraut, gerebelt	163516	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-185	5
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B243	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B725	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	P221379	7
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-120	1
Wolf	Pfefferminzblätter, g...	B-725	2
Wolf	Ringelblumenblüten	23342	1
Wolf	Salbeiblätter, geschn.	B735	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, g...	B-695	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, g...	B233885	4
Wolf	Schafgarbenkraut, ges...	B230010	9
Wolf	Schafgarbenkraut, ges...	230010	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	B-471	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen		1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	207204	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F171b	3
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F1713	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L310F141b	6
Wolf	Schwarzkümmelsamen	20720	8
Wolf	Zitronengras, geschn.	B654	1
Wolf	Zitronenverbenaenblätt...	23635	1
Wolf	Zitronenverbenaenblätt...	E-587	1
Wolf	Zitronenverbenaenblätt...	B-312	1
Xi'An Chongxin Natura...	Amygdalin	13031401	1
-	Alantwurzel, geschn.	712M-02181	1
-	Angelikawurzel	130924	1
10.2011	Anis	10247201	1
20; 09.11.2013	Eibischwurzel, geschält	13057105	1
-	Enzianwurzel, gepulvert	130063	1
-	Gänsefingerkraut, ges...	130849	1
-	Gänsefingerkraut, ges...	711M-01619	1
-	Himbeerblätter, geschn.	130849	1
-	Isländisches Moos, ge...	4711E-01774	1
-	Klettenwurzel, geschn.	5110I-02131	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	130849	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	1511M-01685	1
-	Melissenblätter, gesc...	131146	1
-	Pomeranzenblüten (Blü...	2011A-01445	1
-	Quendekraut, geschn.	130685	1
-	Quendekraut, geschn.	131023	1
21.08.2013	Ringelblumenblüten	1241130321	1
-	Schöllkraut, geschn.	810I-01632	1
5N Plus Lübeck GmbH/ ...	Schweres basisches Bi...	12146908	1
-	Steinklee Kraut, geschn.	811Q-01664	1
-	Vogelmierenkraut, ges...	2011A-01686	1
-	Wegwartekraut, geschn.	4411I-01634	1
1351 B 111207	Weißdornblüten	1351B111207	4

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

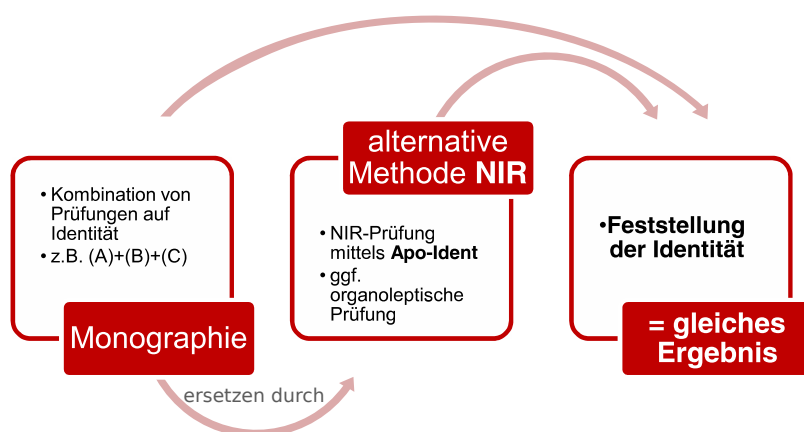


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von *2.2.40 Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

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 2019-01* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell 1

Bacitracin
Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Capsaicin, natürlich
Dexamethason
Erythromycin
Heparin-Natrium
Hydrocortisonbutyrat
Norethisteronacetat
Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolon, mikronisiert
Prednison
Triamcinolon, 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 ; RÖTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- 1,8-Dihydroxyanthranol, *siehe* [Dithranol](#)
17-alpha-Estradiolum, *siehe* [Alfatradiol](#)
2-Hydroxybernsteinsäure, *siehe* [L-Äpfelsäure](#)
3,4-Diaminopyridin, [1841](#)
3,4-Diaminopyridinum, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
4-Aminopyridin, *siehe* [Fampridin](#)
5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, *siehe* [5-Aminolevulinsäurehydrochlorid](#)
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [1845](#)
5-Aminosalicylsäure, *siehe* [Mesalazin](#)
8-Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, *siehe* [Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat](#)
8-Hydroxychinolin-Kaliumsulfat, *siehe* [Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat](#)
- Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe* [Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi](#)
Acetaminophen, *siehe* [Paracetamol](#)
Acetylcystein, [25](#)
Acetylcysteinum, *siehe* [Acetylcystein](#)
Acetylsalicylsäure, [31](#)
Aciclovir, [37](#)
Aciclovirum, *siehe* [Aciclovir](#)
Acidi aminolevulinici hydrochloridum, *siehe* [5-Aminolevulinsäurehydrochlorid](#)
Acidum acetylosalicylicum, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
Acidum acetylsalicylicum, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum, *siehe* [5-Aminolevulinsäurehydrochlorid](#)
Acidum ascorbicum, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
Acidum ascorbinicum, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
Acidum benzoicum, *siehe* [Benzoessäure](#)
Acidum boricum, *siehe* [Borsäure](#)
Acidum citricum anhydricum, *siehe* [Citronensäure, wasserfreie](#)
Acidum citricum monohydricum, *siehe* [Citronensäure-Monohydrat](#)
Acidum folicum, *siehe* [Folsäure](#)
Acidum fusidicum, *siehe* [Fusidinsäure](#)
Acidum fusidinicum, *siehe* [Fusidinsäure](#)
Acidum glutamicum, *siehe* [Glutaminsäure](#)
Acidum glutaminicum, *siehe* [Glutaminsäure](#)
Acidum nicotinicum, *siehe* [Nicotinsäure](#)
Acidum oxalicum cryst., *siehe* [Oxalsäure](#)
Acidum palmitoylascorbinicum, *siehe* [Palmitoylascorbinsäure](#)
Acidum salicylicum, *siehe* [Salicylsäure](#)
Acidum sorbicum, *siehe* [Sorbinsäure](#)
Acidum sorbinicum, *siehe* [Sorbinsäure](#)
Acidum stearicum, *siehe* [Stearinsäure](#) [50](#)
Acidum stearinicum, *siehe* [Stearinsäure](#) [50](#)
Acidum tannicum, *siehe* [Tannin](#)
Acidum tartaricum, *siehe* [Weinsäure](#)
Acidum tranexamicum, *siehe* [Tranexamsäure](#)
Acidum-(L)-malicum, *siehe* [L-Äpfelsäure](#)
Adeps solidus, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Adeps solidus (601), *siehe* [Hartfett \(601\)](#)
Adeps solidus W35, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Adrenalinhydrogentartrat, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
Adrenalini tartras, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
Adrenalinum bitartaricum, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
Aepfelsäure Inf L, *siehe* [L-Äpfelsäure](#)
Aescin, [41](#)
Aescinum, *siehe* [Aescin](#)
Aethacridinum lacticum monohydricum, *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
Aethinyloestradiolum, *siehe* [Ethinyloestradiol](#)
Aethylum paraaminobenzoicum, *siehe* [Benzocain](#)
Albendazol, [45](#)
Albendazolum, *siehe* [Albendazol](#)
Albucid®, *siehe* [Sulfacetamid](#)
Alcohol cetylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcohol cetylstearylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcohol cetylstearylicus emulsificans A, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Alcoholes adipis lanae, *siehe* [Wollwachsalkohole](#)
Alcoholes emulsificantes nonionici, *siehe* [Nichtionische emulgierende Alkohole](#)
Alcoholes lanae, *siehe* [Wollwachsalkohole](#)
Alfatradiol, [49](#)
Alfatradiolum, *siehe* [Alfatradiol](#)
Allantoin, [57](#)
Allantoinum, *siehe* [Allantoin](#)
Allopurinol, [63](#)
Allopurinolum, *siehe* [Allopurinol](#)
Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S Trockenextrakt, *siehe* [alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat](#)
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat, [67](#)
alpha-Tocopheroli acetat pulvis, *siehe* [alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat](#)
alpha-Tocopherolum aceticum siccatum, *siehe*

- [alpha-Tocopherolacetat-Trocken-](#)
[konzentrat](#)
- Ambroxolhydrochlorid, [71](#)
- Ambroxoli hydrochloridum, *siehe*
[Ambroxolhydrochlorid](#)
- Ambroxolum hydrochloricum, *siehe*
[Ambroxolhydrochlorid](#)
- Amethocainhydrochlorid, *siehe*
[Tetracainhydrochlorid](#)
- Amifampridin, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
- Amifampridinum, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
- Amiloridhydrochlorid, [77](#)
- Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, *siehe*
[Amiloridhydrochlorid](#)
- Amiloridi hydrochloridum dihydricum, *siehe*
[Amiloridhydrochlorid](#)
- Amiloridum hydrochloricum dihydricum,
siehe [Amiloridhydrochlorid](#)
- Aminoethanolum Ciclopiroxi, *siehe*
[Ciclopirox-Olamin](#)
- Amitriptylinhydrochlorid, [81](#)
- Amitriptylini hydrochloridum, *siehe*
[Amitriptylinhydrochlorid](#)
- Amitriptylinum hydrochloricum, *siehe*
[Amitriptylinhydrochlorid](#)
- Ammoidin, *siehe* [Methoxsalen](#)
- Amphotericin B, [85](#)
- Amphotericinum B, *siehe* [Amphotericin B](#)
- Amylum Maydis, *siehe* [Stärke](#)
- Amylum oryzae, *siehe* [Stärke](#)
- Amylum Solani, *siehe* [Stärke](#)
- Amylum tritici, *siehe* [Stärke](#)
- Aneurinchlorid-hydrochlorid, *siehe*
[Thiaminchloridhydrochlorid](#)
- Aneurinum hydrochloricum, *siehe*
[Thiaminchloridhydrochlorid](#)
- Äpfelsäure, *siehe* [L-Äpfelsäure](#)
- Arabisches Gummi, sprühgetrocknet, *siehe*
[Sprühgetrocknetes Arabisches](#)
[Gummi](#)
- Arginin, [89](#)
- Argininhydrochlorid, [93](#)
- Arginini hydrochloridum, *siehe*
[Argininhydrochlorid](#)
- Argininum, *siehe* [Arginin](#)
- Argininum hydrochloricum, *siehe*
[Argininhydrochlorid](#)
- Arlacel® 60, *siehe* [Monostearate](#)
- Ascorbinsäure, [97](#)
- Ascorbylis palmitas, *siehe*
[Palmitoylascorbinsäure](#)
- Ascorbylpalmitat, *siehe*
[Palmitoylascorbinsäure](#)
- ASS, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
- Atropini sulfas, *siehe* [Atropinsulfat](#)
- Atropinsulfat, [103](#)
- Atropinum sulfuricum, *siehe* [Atropinsulfat](#)
- Aureomycin®, *siehe*
[Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
- Avicel®, *siehe* [Cellulose, mikrokristallin](#)
- Avil®, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
- Bacitracin, [107](#)
- Bacitracinum, *siehe* [Bacitracin](#)
- Beclometasondipropionat, wasserfreies, [113](#)
- Beclometasoni dipropionas anhydricus, *siehe*
[Beclometasondipropionat](#),
[wasserfreies](#)
- Beclometasonum dipropionicum anhydricum,
siehe [Beclometasondipropionat](#),
[wasserfreies](#)
- Benzocain, [119](#)
- Benzocainum, *siehe* [Benzocain](#)
- Benzoessäure, [125](#)
- Benzydaminihydrochlorid, [129](#)
- Benzydamini hydrochloridum, *siehe*
[Benzydaminihydrochlorid](#)
- Benzydaminum hydrochloricum, *siehe*
[Benzydaminihydrochlorid](#)
- Betain-Monohydrat, [133](#)
- Betainum monohydricum, *siehe*
[Betain-Monohydrat](#)
- Betamethason, *siehe* [Betamethason](#),
[mikronisiert](#)
- Betamethason, mikronisiert, [137](#)
- Betamethason-17-valerat, *siehe*
[Betamethasonvalerat](#)
- Betamethasondipropionat, mikronisiert, [141](#)
- Betamethasoni dipropionas micronisatum,
siehe [Betamethasondipropionat](#),
[mikronisiert](#)
- Betamethasoni valeras, *siehe*
[Betamethasonvalerat](#)
- Betamethasonum dipropionicum
micronisatum, *siehe*
[Betamethasondipropionat](#),
[mikronisiert](#)
- Betamethasonum valerianicum, *siehe*
[Betamethasonvalerat](#)
- Betamethasonum, micronisatum, *siehe*
[Betamethason](#), [mikronisiert](#)
- Betamethasonvalerat, [149](#)
- BHT, *siehe* [Butylhydroxytoluol](#)
- Bienenwachs, gebleicht, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Bienenwachs, gelb, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Bifonazol, [163](#)
- Bifonazolum, *siehe* [Bifonazol](#)
- Biotin, [169](#)
- Biotinum, *siehe* [Biotin](#)
- Bismutgallat, basisches, [173](#)
- Bismuthi subgallas, *siehe* [Bismutgallat](#),
[basisches](#)
- Bismutum subgallicum, *siehe* [Bismutgallat](#),
[basisches](#)

- Borax, *siehe* [Natriumtetraborat](#)
- Borsäure, [179](#)
- Budesonid, mikronisiert, [183](#)
- Budesonidum micronisatum, *siehe* [Budesonid, mikronisiert](#)
- Butylhydroxytoluenum, *siehe* [Butylhydroxytoluol](#)
- Butylhydroxytoluol, [189](#)
- Butylhydroxytoluolum, *siehe* [Butylhydroxytoluol](#)
- Butylscopolaminium bromatum, *siehe* [Butylscopolaminiumbromid](#)
- Butylscopolaminiumbromid, [195](#)
- Cacao oleum, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Calcii ascorbas, *siehe* [Calciumascorbat](#)
- Calcii ascorbinicum, *siehe* [Calciumascorbat](#)
- Calcii citras tetrahydricus, *siehe* [Calciumcitrat-Tetrahydrat](#)
- Calcii citricum, *siehe* [Calciumcitrat-Tetrahydrat](#)
- Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat-Calcium](#)
- Calcii ethylhydrogenofumaras, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat-Calcium](#)
- Calcii gluconas, *siehe* [Calciumgluconat](#)
- Calcii gluconicum, *siehe* [Calciumgluconat](#)
- Calcii glycerinophosphoricum, *siehe* [Calciumglycerophosphat](#)
- Calcii glycerophosphas, *siehe* [Calciumglycerophosphat](#)
- Calcii lactas pentahydricus, *siehe* [Calciumlactat-Pentahydrat](#)
- Calcii lacticum pentahydricum, *siehe* [Calciumlactat-Pentahydrat](#)
- Calcii mupirocini, *siehe* [Mupirocin-Calcium](#)
- Calcii orotas, *siehe* [Calciumorotat-Dihydrat](#)
- Calcii oroticum, *siehe* [Calciumorotat-Dihydrat](#)
- Calcii panthothenas, *siehe* [Calciumpantothenat](#)
- Calcii panthothenicum, *siehe* [Calciumpantothenat](#)
- Calcium-D-Panthothenat, *siehe* [Calciumpantothenat](#)
- Calciumascorbat, [199](#)
- Calciumcitrat-4-hydrat, *siehe* [Calciumcitrat-Tetrahydrat](#)
- Calciumcitrat-Tetrahydrat, [203](#)
- Calciumgluconat, [209](#)
- Calciumglycerophosphat, [215](#)
- Calciumlactat-Pentahydrat, [221](#)
- Calciumorotat-Dihydrat, [227](#)
- Calciumpantothenat, [231](#)
- Campher, [237](#)
- Camphora, *siehe* [Campher](#)
- Cannabidiol, [245](#)
- Capsaicin, *siehe* [Capsaicin, natürlich](#)
- Capsaicin, natürlich, [249](#)
- Capsaicinoida, *siehe* [Capsaicin, natürlich](#)
- Capsaicinoide, *siehe* [Capsaicin, natürlich](#)
- Captopril, [253](#)
- Captoprilum, *siehe* [Captopril](#)
- Carbamid, *siehe* [Harnstoff](#)
- Carbamidum, *siehe* [Harnstoff](#)
- Carbomer 35000 / 50000, [259](#)
- Carbopol® 974P / 980, *siehe* [Carbomer 35000 / 50000](#)
- Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* [Carmellose-Natrium \(400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s\)](#)
- Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), [265](#)
- Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* [Carmellose-Natrium \(400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s\)](#)
- Cellulose, mikrokristallin, [271](#)
- Cellulosum microcristallinum, *siehe* [Cellulose, mikrokristallin](#)
- Cellulosum microcristallisatum, *siehe* [Cellulose, mikrokristallin](#)
- Cera alba, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cera flava, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetearylalkohol und Ceteareth-20, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Cetylalkohol, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Cetylan, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Cetylis palmitas 15, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetylum palminicum 15, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetylpalmitat 15, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Cetylstearylalkohol, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Cetylstearylalkohole, [277](#)
- Chinidini sulfas, *siehe* [Chinidinsulfatdihydrat](#)
- Chinidinsulfatdihydrat, [287](#)
- Chinindichlorhydrat, *siehe* [Chinindihydrochlorid](#)
- Chinindihydrochlorid, [291](#)
- Chininhydrochlorid, [295](#)
- Chininhydrochlorid Dihydrat, *siehe* [Chininhydrochlorid](#)
- Chinini dihydrochloridum, *siehe* [Chinindihydrochlorid](#)
- Chinini hydrochloridum, *siehe* [Chininhydrochlorid](#)
- Chinini sulfas, *siehe* [Chininsulfat Dihydrat](#)
- Chininsulfat, *siehe* [Chininsulfat Dihydrat](#)
- Chininsulfat Dihydrat, [299](#)
- Chininum dihydrochloricum, *siehe* [Chinindihydrochlorid](#)
- Chininum hydrochloricum, *siehe*

- [Chininhydrochlorid](#)
Chininum sulfuricum, *siehe* [Chininsulfat](#)
[Dihydrat](#)
Chinolingelb, [303](#)
Chinolingelb E104, *siehe* [Chinolingelb](#)
Chinolini et kalii sulfas, *siehe* [Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat](#)
Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, [309](#)
Chinophthalonfarbstoff, *siehe* [Chinolingelb](#)
Chinosol[®], *siehe* [Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat](#)
Chloralhydrat, [315](#)
Chlorali hydras, *siehe* [Chloralhydrat](#)
Chloralum hydratum, *siehe* [Chloralhydrat](#)
Chloramin-T, *siehe* [Tosylchloramid-Natrium](#)
Chloraminum, *siehe* [Tosylchloramid-Natrium](#)
Chloramphenicol, [321](#)
Chloramphenicolum, *siehe* [Chloramphenicol](#)
Chlorhexidindiacetat, [331](#)
Chlorhexidindihydrochlorid, [337](#)
Chlorhexidini acetat, *siehe* [Chlorhexidindiacetat](#)
Chlorhexidini dihydrochloridum, *siehe* [Chlorhexidindihydrochlorid](#)
Chlorhexidinum aceticum, *siehe* [Chlorhexidindiacetat](#)
Chlorhexidinum dihydrochloricum, *siehe* [Chlorhexidindihydrochlorid](#)
Chlorocresol, [341](#)
Chlorocresolum, *siehe* [Chlorocresol](#)
Chlortetracyclinhydrochlorid, [345](#)
Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
Chlortetracyclinum hydrochloricum, *siehe* [Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
Cholecalciferoli pulvis, *siehe* [Colecalciferol-Trockenkonzentrat](#)
Cholecalciferolum pulveratum, *siehe* [Colecalciferol-Trockenkonzentrat](#)
Cholesterin, *siehe* [Cholesterol](#)
Cholesterinum, *siehe* [Cholesterol](#)
Cholesterol, [351](#)
Cholesterolum, *siehe* [Cholesterol](#)
Cholinchlorid, [357](#)
Cholinhydrogentartrat, [361](#)
Cholinii chloridum, *siehe* [Cholinchlorid](#)
Cholinii hyrogenotartras, *siehe* [Cholinhydrogentartrat](#)
Cholinium bitartaricum, *siehe* [Cholinhydrogentartrat](#)
Ciclopirox olaminum, *siehe* [Ciclopirox-Olamin](#)
Ciclopirox-Olamin, [365](#)
Ciclosporin, [371](#)
Ciclosporinum, *siehe* [Ciclosporin](#)
Cignolin[®], *siehe* [Dithranol](#)
Ciprofloxacinhydrochlorid, [377](#)
Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe* [Ciprofloxacinhydrochlorid](#)
Citronensäure, wasserfreie, [381](#)
Citronensäure-Monohydrat, [395](#)
Citrullin, [401](#)
Citrullinum, *siehe* [Citrullin](#)
Clindamycin HCl, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [405](#)
Clindamycinhydrochlorid, [409](#)
Clindamycini hydrochloridum, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
Clindamycini phosphas, *siehe* [Clindamycin-2-dihydrogenphosphat](#)
Clindamycinum hydrochloricum, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
Clindamycinum phosphoricum, *siehe* [Clindamycin-2-dihydrogenphosphat](#)
Clioquinol, [415](#)
Clioquinolum, *siehe* [Clioquinol](#)
Clobetasol-17-propionat, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
Clobetasoli propionas, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
Clobetasolpropionat, [423](#)
Clobetasolum propionicum, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
Clonidinhydrochlorid, [435](#)
Clonidini hydrochloridum, *siehe* [Clonidinhydrochlorid](#)
Clonidinum hydrochloricum, *siehe* [Clonidinhydrochlorid](#)
Clotrimazol, [439](#)
Clotrimazolum, *siehe* [Clotrimazol](#)
Coenzym Q10, *siehe* [Ubidecarenon](#)
Coffein, [453](#)
Coffeinum, *siehe* [Coffein](#)
Colecalciferol-Trockenkonzentrat, [459](#)
Colistini sulfas, *siehe* [Colistinsulfat](#)
Colistinsulfat, [463](#)
Colistinum sulfuricum, *siehe* [Colistinsulfat](#)
Colophonium, *siehe* [Kolophonium](#)
Cortisol, *siehe* [Hydrocortison](#)
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, [467](#)
Cyanocobalamin, [473](#)
Cyanocobalaminum, *siehe* [Cyanocobalamin](#)
Cyproteronacetat, [479](#)
Cyproteroni acetat, *siehe* [Cyproteronacetat](#)
Cyproteronum aceticum, *siehe* [Cyproteronacetat](#)
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, [485](#)
Cysteini hydrochloridum monohydricum, *siehe* [Cysteinhydrochlorid-Monohydrat](#)
Cysteinum hydrochloricum, *siehe* [Cysteinhydrochlorid-Monohydrat](#)
Cystin, [489](#)
Cystinum, *siehe* [Cystin](#)

D-(+)-Galactose 99%, *siehe* [D-Galactose](#)
D-Galactopyranose, *siehe* [D-Galactose](#)
D-Galactose, [521](#)
Dapson, [493](#)
Dapsonum, *siehe* [Dapson](#)
Dehydroepiandrosteron, *siehe* [Prasteron](#)
Dequalinii chloridum, *siehe* [Dequaliniumchlorid](#)
Dequalinium chloratum, *siehe* [Dequaliniumchlorid](#)
Dequaliniumchlorid, [497](#)
Dexamethason, [503](#)
Dexamethasonacetat, [511](#)
Dexamethasoni acetat, *siehe* [Dexamethasonacetat](#)
Dexamethasonum, *siehe* [Dexamethason](#)
Dexamethasonum aceticum, *siehe* [Dexamethasonacetat](#)
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, [517](#)
Dextromethorphanhydrobromidum, *siehe* [Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat](#)
Dextrose, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
DHEA, *siehe* [Prasteron](#)
Diclofenac-Natrium, [525](#)
Diclofenacum natricum, *siehe* [Diclofenac-Natrium](#)
Diltiazemhydrochlorid, [531](#)
Diltiazemi hydrochloridum, *siehe* [Diltiazemhydrochlorid](#)
Diltiazemum hydrochloricum, *siehe* [Diltiazemhydrochlorid](#)
Dimethylfumarat, [541](#)
Dinatrii edetas, *siehe* [Natriumedetat](#)
Diphenhydraminhydrochlorid, [545](#)
Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe* [Diphenhydraminhydrochlorid](#)
Diphenhydraminum hydrochloricum, *siehe* [Diphenhydraminhydrochlorid](#)
Diphenylcyclopropenon, [551](#)
Diphenylcyclopropenonum, *siehe* [Diphenylcyclopropenon](#)
Diphenylhydrantoin, *siehe* [Phenytoin](#)
Diphenylhydrantoinum, *siehe* [Phenytoin](#)
Dithranol, [555](#)
Dithranolum, *siehe* [Dithranol](#)
DL-Methionin, *siehe* [Methionin](#)
Doxycyclinhyclat, [561](#)
Doxycyclini hyclas, *siehe* [Doxycyclinhyclat](#)
Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum, *siehe* [Doxycyclinhyclat](#)
Doxylaminhydrogensuccinat, [565](#)
Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
Doxylaminsuccinat, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
Doxylaminhydrogensuccinat
Doxylaminum succinicum, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
Drofeninhydrochlorid, [569](#)
Drofenini hydrochloridum, *siehe* [Drofeninhydrochlorid](#)
Drofeninum hydrochloricum, *siehe* [Drofeninhydrochlorid](#)
E104, *siehe* [Chinolingelb](#)
E131, *siehe* [Patentblau V](#)
Emulgade® 1000 NI, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Eosin gelblich, [573](#)
Eosinum natricum, *siehe* [Eosin gelblich](#)
Ephedrinhydrochlorid, [579](#)
Ephedrini hydrochloridum, *siehe* [Ephedrinhydrochlorid](#)
Ephedrinum hydrochloricum, *siehe* [Ephedrinhydrochlorid](#)
Epinephrinhydrogentartrat, [585](#)
Ergotamini tartras, *siehe* [Ergotamintartrat](#)
Ergotamintartrat, [591](#)
Ergotaminum tartricum, *siehe* [Ergotamintartrat](#)
Erythromycin, [595](#)
Erythromycinum, *siehe* [Erythromycin](#)
Estradiol-Hemihydrat, [615](#)
Estradiolbenzoat, [609](#)
Estradioli benzoas, *siehe* [Estradiolbenzoat](#)
Estradioli valeras, *siehe* [Estradiolvalerat](#)
Estradiolum hemihydricum, *siehe* [Estradiol-Hemihydrat](#)
Estradiolvalerat, [621](#)
Estriol, [627](#)
Estriolum, *siehe* [Estriol](#)
Ethacridini lactas monohydricus, *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
Ethacridinlactat-Monohydrat, [635](#)
Ethinylestradiol, [641](#)
Ethinylestradiolum, *siehe* [Ethinylestradiol](#)
Ethosuximid, [645](#)
Ethosuximidum, *siehe* [Ethosuximid](#)
Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [649](#)
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium, [653](#)
Fampridin, [657](#)
Fampridinum, *siehe* [Fampridin](#)
Finasterid (Form III), [661](#)
Finasteridum (Form III), *siehe* [Finasterid \(Form III\)](#)
Fluocinolonacetamid, *siehe* [Fluocinolonacetamid, mikronisiert](#)
Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [667](#)
Fluocinoloni acetamidum micron., *siehe* [Fluocinolonacetamid, mikronisiert](#)

Fluocinolonum acetonatum micron., *siehe*
[Fluocinolonacetonid, mikronisiert](#)

Folsäure, [673](#)

Fruchtzucker, *siehe* [Fructose](#)

Fructose, [677](#)

Fructosum, *siehe* [Fructose](#)

Furosemid, [685](#)

Furosemidum, *siehe* [Furosemid](#)

Fusidinsäure, [689](#)

Galactose, *siehe* [D-Galactose](#)

Galactosum, *siehe* [D-Galactose](#)

Gallusgerbsäure, *siehe* [Tannin](#)

Gelatina alba, *siehe* [Gelatine, weiß](#)

Gelatine, *siehe* [Gelatine, weiß](#)

Gelatine, weiß, [693](#)

Gentamicini sulfas, *siehe* [Gentamicinsulfat](#)

Gentamicinsulfat, [697](#)

Gentamycinsulfat, *siehe* [Gentamicinsulfat](#)

Gentamycinum sulfuricum, *siehe*

[Gentamicinsulfat](#)

Gerbsäure, *siehe* [Tannin](#)

Glucose, wasserfrei, [707](#)

Glucose-Monohydrat, [715](#)

Glucosum anhydricum, *siehe* [Glucose,](#)
[wasserfrei](#)

Glucosum monohydricum, *siehe*

[Glucose-Monohydrat](#)

Glutamin, [725](#)

Glutaminsäure, [729](#)

Glutaminum, *siehe* [Glutamin](#)

Glycerinmonostearat 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinmonostearat 60, *siehe* [Monostearate](#)

Glycerinmonostearat, selbstemulgierend, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinum monostearanicum 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinum monostearanicum 60, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinum monostearanicum emulsificantes,

siehe [Monostearate](#)

Glyceroli monostearates 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glyceroli monostearates 60, *siehe*

[Monostearate](#)

Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerolmonostearat 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerolmonostearat 60, *siehe* [Monostearate](#)

Glycerolmonostearat, selbstemulgierend, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycin, [733](#)

Glycinum, *siehe* [Glycin](#)

Glycopyrronii bromidum, *siehe*

[Glycopyrroniumbromid](#)

Glycopyrroniumbromid, [737](#)

Gramicidin, [741](#)

Gramicidinum, *siehe* [Gramicidin](#)

Griseofulvin, [745](#)

Griseofulvinum, *siehe* [Griseofulvin](#)

Guaifenesin, [749](#)

Guaifenesinum, *siehe* [Guaifenesin](#)

Guajacolglycerinäther, *siehe* [Guaifenesin](#)

Guajacolum glycerinicum, *siehe* [Guaifenesin](#)

Gummi arabicum dispersione desiccatum,
siehe [Sprühgetrocknetes Arabisches](#)
[Gummi](#)

Harnstoff, [753](#)

Hartfett (601), [765](#)

Hartfett W35, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Hartfett, pastilliert, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Heparin-Natrium, [769](#)

Heparinum natricum, *siehe* [Heparin-Natrium](#)

Histamindihydrochlorid, [773](#)

Histamini dihydrochloridum, *siehe*

[Histamindihydrochlorid](#)

Histaminum hydrochloricum, *siehe*

[Histamindihydrochlorid](#)

Histidin, [777](#)

Histidinum, *siehe* [Histidin](#)

Hyaluronsäure-Natrium-Salz, [781](#)

Hydrochinon, [785](#)

Hydrochinonum, *siehe* [Hydrochinon](#)

Hydrochlorothiazid, [791](#)

Hydrochlorothiazidum, *siehe*

[Hydrochlorothiazid](#)

Hydrocortison, [797](#)

Hydrocortison-17-butytrat, *siehe*

[Hydrocortisonbutyrat](#)

Hydrocortisonacetat, [809](#)

Hydrocortisonbutyrat, [821](#)

Hydrocortisoni acetat, *siehe*

[Hydrocortisonacetat](#)

Hydrocortisoni butyras micronisatum, *siehe*

[Hydrocortisonbutyrat](#)

Hydrocortisonum aceticum, *siehe*

[Hydrocortisonacetat](#)

Hydrocortisonum purum, *siehe* [Hydrocortison](#)

Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s), *siehe*

[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000](#)
[mPa · s\)](#)

Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s), *siehe*

[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000](#)
[mPa · s\)](#)

Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s),
[825](#)

Hydroxyethylcellulosum G 300, *siehe*

[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000](#)
[mPa · s\)](#)

Hydroxyethylcellulosum H 300, *siehe*

L-Tryptophan, [987](#)
L-Tryptophan Inf, *siehe* [L-Tryptophan](#)
L-Tyrosin, *siehe* [Tyrosin](#)
L-Valin, *siehe* [Valin](#)
Lävulose, *siehe* [Fructose](#)
Lactose-Monohydrat, [913](#)
Lactosum monohydricum, *siehe*
[Lactose-Monohydrat](#)
Laevulosum, *siehe* [Fructose](#)
Lanette® C, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Lanette® N, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Lanette® O, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
Lecithinum e sojæ plv., *siehe* [Sojalecithin](#)
[\(Instantform\)](#)
Leucin, *siehe* [L-Leucin](#)
Leucinum, *siehe* [L-Leucin](#)
Levocarnitin, [929](#)
Levocarnitivum, *siehe* [Levocarnitin](#)
Levomenthol, *siehe* [Menthol](#)
Levomentholum, *siehe* [Menthol](#)
Levothyroxin-Natrium, [933](#)
Levothyroxinum natrii, *siehe*
[Levothyroxin-Natrium](#)
Lidocain, [941](#)
Lidocainhydrochlorid, [949](#)
Lidocaini hydrochloridum, *siehe*
[Lidocainhydrochlorid](#)
Lidocainum, *siehe* [Lidocain](#)
Lidocainum hydrochloricum, *siehe*
[Lidocainhydrochlorid](#)
Lithii orotas monohydricum, *siehe*
[Lithiumorotat-Monohydrat](#)
Lithiumorotat-Monohydrat, [963](#)
Lysinhydrochlorid, [991](#)
Lysini hydrochloridum, *siehe*
[Lysinhydrochlorid](#)
Lysini hydrochloridum Inf, *siehe*
[Lysinhydrochlorid](#)

Macrogol 1500, [995](#)
Macrogol 4000, [999](#)
Macrogolum 1500, *siehe* [Macrogol 1500](#)
Macrogolum 4000, *siehe* [Macrogol 4000](#)
Magnesii aspartas dihydricus, *siehe*
[Magnesiumaspartat-Dihydrat](#)
Magnesii aspartas tetrahydricus, *siehe*
[Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat](#)
Magnesii asparticum tetrahydricum, *siehe*
[Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat](#)
Magnesii citras anhydricus, *siehe*
[Magnesiumcitrat, wasserfrei](#)
Magnesii citricum siccatum, *siehe*
[Magnesiumcitrat, wasserfrei](#)
Magnesii ethylhydrogenofumaras, *siehe*
[Ethylhydrogenofumarat-Magnesium](#)

Magnesii hydrogenocitras hydricus, *siehe*
[Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig](#)
Magnesii hydrogenocitricum hydricum, *siehe*
[Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig](#)
Magnesii orotas dihydricus, *siehe*
[Magnesiumorotat-Dihydrat](#)
Magnesii oroticum dihydricum, *siehe*
[Magnesiumorotat-Dihydrat](#)
Magnesii stearas, *siehe* [Magnesiumstearat](#)
Magnesii stearinicum, *siehe*
[Magnesiumstearat](#)
Magnesiumaspartat-Dihydrat, [1009](#)
Magnesiumcitrat, *siehe*
[Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig](#)
Magnesiumcitrat, wasserfrei, [1013](#)
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat,
[1017](#)
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1021](#)
Magnesiumorotat-Dihydrat, [1029](#)
Magnesiumstearat, [1033](#)
Maisstärke, *siehe* [Stärke](#)
Manganorotat-Dihydrat, [1037](#)
Mannazucker, *siehe* [Mannitol](#)
Mannit, *siehe* [Mannitol](#)
Mannitol, [1041](#)
Mannitolum, *siehe* [Mannitol](#)
Maydis amylum, *siehe* [Stärke](#)
Mecobalamin, *siehe* [Methylcobalamin](#)
Melatonin, [1053](#)
Melatoninum, *siehe* [Melatonin](#)
Menthol, [1061](#)
Mentholum, *siehe* [Menthol](#)
Mepivacainhydrochlorid, [1071](#)
Mepivacaini hydrochloridum, *siehe*
[Mepivacainhydrochlorid](#)
Mepivacainum hydrochloricum, *siehe*
[Mepivacainhydrochlorid](#)
Mesalazin, [1075](#)
Mesalazinum, *siehe* [Mesalazin](#)
Metamizol-Natrium-Monohydrat, [1079](#)
Metamizolum natricum monohydricum, *siehe*
[Metamizol-Natrium-Monohydrat](#)
Methacholinchlorid, *siehe*
[Methacholiniumchlorid](#)
Methacholinii chloridum, *siehe*
[Methacholiniumchlorid](#)
Methacholinium chloratum, *siehe*
[Methacholiniumchlorid](#)
Methacholiniumchlorid, [1083](#)
Methionin, [1089](#)
Methioninum, *siehe* [Methionin](#)
Methocel E4M®, *siehe* [Methylcellulosen](#)
Methoxsalen, [1093](#)
Methoxsalenum, *siehe* [Methoxsalen](#)

Methyl-4-hydroxybenzoat, [1099](#)
 Methylcellulose, *siehe* [Methylcellulosen](#)
 Methylcellulose A4C Prem, *siehe* [Methylcellulosen](#)
 Methylcellulose Typ 400, *siehe* [Methylcellulosen](#)
 Methylcellulosen, [1105](#)
 Methylcellulosum, *siehe* [Methylcellulosen](#)
 Methylcobalamin, [1113](#)
 Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem, *siehe* [Methylcellulosen](#)
 Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem, *siehe* [Methylcellulosen](#)
 Methylis parahydroxybenzoas, *siehe* [Methyl-4-hydroxybenzoat](#)
 Methylis parahydroxybenzoas natricus, *siehe* [Natriummethyl-4-hydroxybenzoat](#)
 Methylum parahydroxybenzoicum, *siehe* [Methyl-4-hydroxybenzoat](#)
 Methylprednisolon, [1117](#)
 Methylprednisolonum, *siehe* [Methylprednisolon](#)
 Metoprololi tartras, *siehe* [Metoprololtartrat](#)
 Metoprololtartrat, [1121](#)
 Metronidazol, [1125](#)
 Metronidazolum, *siehe* [Metronidazol](#)
 Miconazoli nitras, *siehe* [Miconazolnitrat](#)
 Miconazolnitrat, [1139](#)
 Miconazolum nitricum, *siehe* [Miconazolnitrat](#)
 Mikrokristallines Paraffin, *siehe* [Wachse / Fette](#)
 Milchzucker, *siehe* [Lactose-Monohydrat](#)
 Minoxidil, [1149](#)
 Minoxidilum, *siehe* [Minoxidil](#)
 Mometasonfuroat, mikronisiert, [1161](#)
 Mometasoni furoas micronisatum, *siehe* [Mometasonfuroat, mikronisiert](#)
 Mometasonum furanicum micronisatum, *siehe* [Mometasonfuroat, mikronisiert](#)
 Monoethylfumarat-Calcium, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat-Calcium](#)
 Monoethylfumarat-Magnesium, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat-Magnesium](#)
 Monostearate, [1171](#)
 Mupirocin-Calcium, [1179](#)
 Mupirocinum calcii, *siehe* [Mupirocin-Calcium](#)
 myo-Inositol, *siehe* [Inositol](#)
 myo-Inositolum, *siehe* [Inositol](#)

 N-Acetyl-L-Cystein, *siehe* [Acetylcystein](#)
 NAC, *siehe* [Acetylcystein](#)
 Naloxonhydrochlorid Dihydrat, [1183](#)
 Naloxoni hydrochloridum dihydricum, *siehe* [Naloxonhydrochlorid Dihydrat](#)
 Naphazolinhydrochlorid, [1187](#)
 Naphazolini hydrochloridum, *siehe* [Naphazolinhydrochlorid](#)
 Naphazolini nitras, *siehe* [Naphazolinnitrat](#)
 Naphazolinnitrat, [1193](#)
 Naphazolinum hydrochloricum, *siehe* [Naphazolinhydrochlorid](#)
 Naphazolinum nitricum, *siehe* [Naphazolinnitrat](#)
 Naproxen, [1197](#)
 Naproxenum, *siehe* [Naproxen](#)
 Natrii acetat trihydricum, *siehe* [Natriumacetat-Trihydrat](#)
 Natrii aceticum, *siehe* [Natriumacetat-Trihydrat](#)
 Natrii aethylendiaminum tetraaceticum, *siehe* [Natriumedetat](#)
 Natrii ascorbas, *siehe* [Natriumascorbat](#)
 Natrii ascorbinicum, *siehe* [Natriumascorbat](#)
 Natrii benzoas, *siehe* [Natriumbenzoat](#)
 Natrii benzoicum, *siehe* [Natriumbenzoat](#)
 Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* [Carmellose-Natrium \(400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s\)](#)
 Natrii citras, *siehe* [Natriumcitrat](#)
 Natrii citricum, *siehe* [Natriumcitrat](#)
 Natrii cromoglicas, *siehe* [Cromoglicinsäure Dinatriumsalz](#)
 Natrii cromoglicinicum, *siehe* [Cromoglicinsäure Dinatriumsalz](#)
 Natrii cyclamas, *siehe* [Natriumcyclamat](#)
 Natrii cyclamicum, *siehe* [Natriumcyclamat](#)
 Natrii diclofenaci, *siehe* [Diclofenac-Natrium](#)
 Natrii heparini, *siehe* [Heparin-Natrium](#)
 Natrii Hyaluronas, *siehe* [Hyaluronsäure-Natrium-Salz](#)
 Natrii lactoflavini phosphoricum, *siehe* [Riboflavinphosphat-Natrium](#)
 Natrii laurylsulfuricum, *siehe* [Wachse / Fette](#)
 Natrii salicylas plv., *siehe* [Natriumsalicylat, gepulvert](#)
 Natrii salicylicum plv., *siehe* [Natriumsalicylat, gepulvert](#)
 Natrii tetraboricum, *siehe* [Natriumtetraborat](#)
 Natrium methylparahydroxybenzoicum, *siehe* [Natriummethyl-4-hydroxybenzoat](#)
 Natrium-EDTA, *siehe* [Natriumedetat](#)
 Natriumacetat, *siehe* [Natriumacetat-Trihydrat](#)
 Natriumacetat-Trihydrat, [1201](#)
 Natriumascorbat, [1205](#)
 Natriumbenzoat, [1211](#)
 Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* [Carmellose-Natrium \(400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s\)](#)
 Natriumcitrat, [1217](#)
 Natriumcitrat-Dihydrat, *siehe* [Natriumcitrat](#)
 Natriumcromoglicat, *siehe* [Cromoglicinsäure](#)

- [Dinatriumsalz](#)
Natriumcyclamat, [1227](#)
Natriumdodecylsulfat, [siehe Wachse / Fette](#)
Natriumedetat, [1231](#)
Natriumhyaluronat, [siehe](#)
[Hyaluronsäure-Natrium-Salz](#)
Natriumlaurylsulfat, [siehe Wachse / Fette](#)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, [1237](#)
Natriumsalicylat, gepulvert, [1241](#)
Natriumsulfamidochlorid, [siehe](#)
[Tosylchloramid-Natrium](#)
Natriumtetraborat, [1245](#)
Natriumtetraborat-Decahydrat, [siehe](#)
[Natriumtetraborat](#)
Natrosol® 250 G Pharm, [siehe](#)
[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
Neomycini sulfas, [siehe Neomycinsulfat](#)
Neomycinsulfat, [1251](#)
Neomycinum sulfuricum, [siehe](#)
[Neomycinsulfat](#)
Neostigminbromid, [1259](#)
Neostigmini bromidum, [siehe](#)
[Neostigminbromid](#)
Niacin, [siehe Nicotinsäure](#)
Nichtionische emulgierende Alkohole, [1263](#)
Nicotinamid, [1267](#)
Nicotinamidum, [siehe Nicotinamid](#)
Nicotinoylamidum, [siehe Nicotinamid](#)
Nicotinsäure, [1273](#)
Nikotinamid, [siehe Nicotinamid](#)
Nikotinsäure, [siehe Nicotinsäure](#)
Nipagin® M, [siehe Methyl-4-hydroxybenzoat](#)
Norethisteronacetat, [1277](#)
Norethisteroni acetas, [siehe](#)
[Norethisteronacetat](#)
Norethisteronum aceticum, [siehe](#)
[Norethisteronacetat](#)
Novaminsulfon, [siehe](#)
[Metamizol-Natrium-Monohydrat](#)
Novocain®-Hydrochlorid, [siehe](#)
[Procainhydrochlorid](#)
Nystatin, [1281](#)
Nystatinum, [siehe Nystatin](#)

Octenidindihydrochlorid, [1287](#)
Octenidini dihydrochloridum, [siehe](#)
[Octenidindihydrochlorid](#)
Oestradiolum benzoicum, [siehe](#)
[Estradiolbenzoat](#)
Oestradiolum hemihydricum, [siehe](#)
[Estradiol-Hemihydrat](#)
Oestradiolum valerianicum, [siehe](#)
[Estradiolvalerat](#)
Oestriolum, [siehe Estriol](#)
Ofloxacin, [1293](#)
Ofloxacinum, [siehe Ofloxacin](#)

Oleum cacao, [siehe Wachse / Fette](#)
Omeprazol, [1297](#)
Omeprazolum, [siehe Omeprazol](#)
Ornithinaspartat, [1301](#)
Ornithinhydrochlorid, [1305](#)
Ornithini aspartas, [siehe Ornithinaspartat](#)
Ornithini hydrochloridum, [siehe](#)
[Ornithinhydrochlorid](#)
Ornithinum asparticum, [siehe](#)
[Ornithinaspartat](#)
Ornithinum hydrochloricum, [siehe](#)
[Ornithinhydrochlorid](#)
Orthoborsäure, [siehe Borsäure](#)
Oryzae amyllum, [siehe Stärke](#)
Ostradiolbenzoat, [siehe Estradiolbenzoat](#)
Oxalsäure, [1309](#)
Oxetacain, [1313](#)
Oxetacainum, [siehe Oxetacain](#)
Oxethazain, [siehe Oxetacain](#)
Oxybuprocainhydrochlorid, [1317](#)
Oxybuprocaini hydrochloridum, [siehe](#)
[Oxybuprocainhydrochlorid](#)
Oxybuprocainum hydrochloricum, [siehe](#)
[Oxybuprocainhydrochlorid](#)
Oxybutyninhydrochlorid, [1321](#)
Oxybutynini hydrochloridum, [siehe](#)
[Oxybutyninhydrochlorid](#)
Oxybutyninum hydrochloricum, [siehe](#)
[Oxybutyninhydrochlorid](#)
Oxytetracyclinhydrochlorid, [1325](#)
Oxytetracyclini hydrochloridum, [siehe](#)
[Oxytetracyclinhydrochlorid](#)
Oxytetracyclinum hydrochloricum, [siehe](#)
[Oxytetracyclinhydrochlorid](#)

Palmitoylascorbinsäure, [1333](#)
Pancreatinum, [siehe Pankreas-Pulver](#)
Pancreatis pulvis, [siehe Pankreas-Pulver](#)
Pankreas-Pulver, [1339](#)
Pankreatin, [siehe Pankreas-Pulver](#)
Pantocain®, [siehe Tetracainhydrochlorid](#)
Papaverinhydrochlorid, [1343](#)
Papaverini hydrochloridum, [siehe](#)
[Papaverinhydrochlorid](#)
Papaverinum hydrochloricum, [siehe](#)
[Papaverinhydrochlorid](#)
Paracetamol, [1347](#)
Paracetamolum, [siehe Paracetamol](#)
Paraffin, mikrokristallin, [siehe Wachse / Fette](#)
Paraffinum durum in rotulis, [siehe Wachse / Fette](#)
Paraffinum microcristallinum, [siehe Wachse / Fette](#)
Paraffinum solidum in rotulis, [siehe Wachse / Fette](#)
Pastilliertes Hartfett, [siehe Wachse / Fette](#)
Patentblau V, [1351](#)

Patentblau V, E131, *siehe* [Patentblau V](#)
 PH 102, *siehe* [Cellulose, mikrokristallin](#)
 Phenazon, [1355](#)
 Phenazonum, *siehe* [Phenazon](#)
 Pheniraminhydrogenmaleat, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
 Pheniramin maleas, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
 Pheniraminmaleat, [1359](#)
 Pheniraminum maleinicum, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
 Phenylalanin, *siehe* [L-Phenylalanin](#)
 Phenylalaninum, *siehe* [L-Phenylalanin](#)
 Phenylbutazon, [1363](#)
 Phenylbutazonum, *siehe* [Phenylbutazon](#)
 Phenyl dimethylpyrazolonum, *siehe* [Phenazon](#)
 Phenylephrinhydrochlorid, [1367](#)
 Phenylephrini hydrochloridum, *siehe* [Phenylephrinhydrochlorid](#)
 Phenylephrinum hydrochloricum, *siehe* [Phenylephrinhydrochlorid](#)
 Phenytoin, [1371](#)
 Phenytoinum, *siehe* [Phenytoin](#)
 Pilocarpinhydrochlorid, [1375](#)
 Pilocarpini hydrochloridum, *siehe* [Pilocarpinhydrochlorid](#)
 Pilocarpinum hydrochloricum, *siehe* [Pilocarpinhydrochlorid](#)
 Poloxamer 407, [1381](#)
 Poloxamera, *siehe* [Poloxamer 407](#)
 Polyaethylenglycolum 1500, *siehe* [Macrogol 1500](#)
 Polyaethylenglycolum 4000, *siehe* [Macrogol 4000](#)
 Polymixinum-B-sulfuricum, *siehe* [Polymyxin-B-sulfat](#)
 Polymyxin E sulfat, *siehe* [Colistinsulfat](#)
 Polymyxin-B-sulfat, [1385](#)
 Polymyxini B sulfas, *siehe* [Polymyxin-B-sulfat](#)
 Polyvidon-Iod, *siehe* [Povidon-Iod](#)
 Polyvinylpyrrolidoni jodum, *siehe* [Povidon-Iod](#)
 Povidon 25, löslich, [1391](#)
 Povidon K 25, *siehe* [Povidon 25, löslich](#)
 Povidon-Iod, [1397](#)
 Povidonum 25, solubile, *siehe* [Povidon 25, löslich](#)
 Povidonum iodinatum, *siehe* [Povidon-Iod](#)
 Prasteron, [1403](#)
 Prasteronum, *siehe* [Prasteron](#)
 Prednicarbat, mikronisiert, [1409](#)
 Prednicarbatum micronisatum, *siehe* [Prednicarbat, mikronisiert](#)
 Prednisolinum aceticum, *siehe* [Prednisolonacetat](#)
 Prednisolon Hydrogensuccinat, [1417](#)
 Prednisolon, mikronisiert, [1421](#)
 Prednisolonacetat, [1431](#)
 Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, [1441](#)
 Prednisoloni acetat, *siehe* [Prednisolonacetat](#)
 Prednisoloni hydrogenosuccinas, *siehe* [Prednisolon Hydrogensuccinat](#)
 Prednisoloni natrii phosphas, *siehe* [Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium](#)
 Prednisolonum micronisatum, *siehe* [Prednisolon, mikronisiert](#)
 Prednisolonum natrii phosphoricum, *siehe* [Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium](#)
 Prednison, [1447](#)
 Prednisonum, *siehe* [Prednison](#)
 Pregnenolon, [1453](#)
 Pregnenolonum, *siehe* [Pregnenolon](#)
 Prilocainhydrochlorid, [1457](#)
 Prilocaini hydrochloridum, *siehe* [Prilocainhydrochlorid](#)
 Prilocainum hydrochloricum, *siehe* [Prilocainhydrochlorid](#)
 Procainhydrochlorid, [1461](#)
 Procaini hydrochloridum, *siehe* [Procainhydrochlorid](#)
 Procainum hydrochloricum, *siehe* [Procainhydrochlorid](#)
 Progesteron, mikronisiert, [1467](#)
 Progesteronum micronisatum, *siehe* [Progesteron, mikronisiert](#)
 Prolin, *siehe* [L-Prolin](#)
 Prolinum, *siehe* [L-Prolin](#)
 Promethazinhydrochlorid, [1477](#)
 Promethazini hydrochloridum, *siehe* [Promethazinhydrochlorid](#)
 Promethazinum hydrochloricum, *siehe* [Promethazinhydrochlorid](#)
 Propranololhydrochlorid, [1481](#)
 Propranololi hydrochloridum, *siehe* [Propranololhydrochlorid](#)
 Propranololum hydrochloricum, *siehe* [Propranololhydrochlorid](#)
 Propyl-4-hydroxybenzoat, [1487](#)
 Propylis parahydroxybenzoas, *siehe* [Propyl-4-hydroxybenzoat](#)
 Propylium parahydroxybenzoicum, *siehe* [Propyl-4-hydroxybenzoat](#)
 Propyphenazon, [1493](#)
 Propyphenazon, gepulvert, *siehe* [Propyphenazon](#)
 Propyphenazonum, *siehe* [Propyphenazon](#)
 Propyphenazonum plv., *siehe* [Propyphenazon](#)
 Pyridoxal-5-phosphat, [1497](#)
 Pyridoxali phosphas, *siehe* [Pyridoxal-5-phosphat](#)
 Pyridoxalphosphat, *siehe*

- Pyridoxal-5-phosphat
Pyridoxin HCl, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
Pyridoxinhydrochlorid, [1501](#)
Pyridoxini hydrochloridum, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
Pyriodoxini hydrochloridum, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
- Rübenzucker, *siehe* [Saccharose](#)
Reisstärke, *siehe* [Stärke](#)
Resorcin, [1507](#)
Resorcinolum, *siehe* [Resorcin](#)
Resorcinum, *siehe* [Resorcin](#)
Ribavirin, [1513](#)
Ribavirinum, *siehe* [Ribavirin](#)
Riboflavin, [1519](#)
Riboflavini natrii phosphas, *siehe* [Riboflavinphosphat-Natrium](#)
Riboflavinphosphat-Natrium, [1525](#)
Riboflavinum, *siehe* [Riboflavin](#)
Rivanol[®], *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
Rofetan[®] NS, *siehe* [Nichtionische emulgierende Alkohole](#)
Rohrzucker, *siehe* [Saccharose](#)
Romulgin[®] N, *siehe* [Nichtionische emulgierende Alkohole](#)
- Saccharin-Natrium, [1529](#)
Saccharinum natricum, *siehe* [Saccharin-Natrium](#)
Saccharinum solubile, *siehe* [Saccharin-Natrium](#)
Saccharose, [1535](#)
Saccharum, *siehe* [Saccharose](#)
Saccharum amylaceum, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
Saccharum amylaceum anhydricum, *siehe* [Glucose, wasserfrei](#)
Saccharum lactis, *siehe* [Lactose-Monohydrat](#)
Salicylsäure, [1543](#)
Salicylsäure Natriumsalz, *siehe* [Natriumsalicylat, gepulvert](#)
Scopolaminhydrobromid, [1555](#)
Scopolamini hydrobromidum, *siehe* [Scopolaminhydrobromid](#)
Selenhefe, [1559](#)
Serin, *siehe* [L-Serin](#)
Serinum, *siehe* [L-Serin](#)
Sildenafilcitrat, [1563](#)
Sildenafil citras, *siehe* [Sildenafilcitrat](#)
Softisan[®] 601, *siehe* [Hartfett \(601\)](#)
Sojalecithin (Instantform), [1569](#)
Solani amylum, *siehe* [Stärke](#)
Sorbinsäure, [1573](#)
Sorbit, *siehe* [Sorbitol](#)
Sorbitani stearas, *siehe* [Monostearate](#)
Sorbitanmonostearat, *siehe* [Monostearate](#)
Sorbitanum monostearinicum, *siehe* [Monostearate](#)
Sorbitol, [1579](#)
Sorbitolum, *siehe* [Sorbitol](#)
Sorbitum, *siehe* [Sorbitol](#)
Span[®] 60, *siehe* [Monostearate](#)
Spironolacton, [1585](#)
Spironolactonum, *siehe* [Spironolacton](#)
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi, [1591](#)
Stärke, [1595](#)
Stearinsäure, *siehe* [Stearinsäure 50](#)
Stearinsäure 50, [1601](#)
Sulfacetamid, [1605](#)
Sulfacetamidum, *siehe* [Sulfacetamid](#)
Sulfadiazin, [1609](#)
Sulfadiazinum, *siehe* [Sulfadiazin](#)
Sulfanilacetamid, *siehe* [Sulfacetamid](#)
Sulfapyrimidin, *siehe* [Sulfadiazin](#)
Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe* [Sulfoguaiacol-Hydrat](#)
Sulfoguaiacol-Hydrat, [1613](#)
SyrSpend[®] SF Alka, *siehe* [SyrSpend[®] SF Alka / pH4](#)
SyrSpend[®] SF Alka / pH4, [1617](#)
SyrSpend[®] SF pH4, *siehe* [SyrSpend[®] SF Alka / pH4](#)
- Tannin, [1621](#)
Tanninum, *siehe* [Tannin](#)
Tartarus natronatus, *siehe* [Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat](#)
Taurin, [1627](#)
Taurinum, *siehe* [Taurin](#)
Tegin[®], *siehe* [Monostearate](#)
Testosteron, [1631](#)
Testosteroni propionas, *siehe* [Testosteronpropionat](#)
Testosteronpropionat, [1637](#)
Testosteronum, *siehe* [Testosteron](#)
Testosteronum propionicum, *siehe* [Testosteronpropionat](#)
Tetracain, *siehe* [Tetracain Base](#)
Tetracain Base, [1645](#)
Tetracainhydrochlorid, [1651](#)
Tetracaini hydrochloridum, *siehe* [Tetracainhydrochlorid](#)
Tetracainum, *siehe* [Tetracain Base](#)
Tetracainum hydrochloricum, *siehe* [Tetracainhydrochlorid](#)
Tetracyclinhydrochlorid, [1661](#)
Tetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Tetracyclinhydrochlorid](#)
Tetracyclinum hydrochloricum, *siehe* [Tetracyclinhydrochlorid](#)
Thalidomid, [1667](#)
Thalidomidum, *siehe* [Thalidomid](#)
Theophyllin, [1671](#)

- Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, 1675
Theophyllinum, *siehe* [Theophyllin](#)
Theophyllinum aethylendiaminum hydricum, *siehe* [Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat](#)
Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum, *siehe* [Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat](#)
Thiaminchloridhydrochlorid, 1679
Thiamin hydrochloridum, *siehe* [Thiaminchloridhydrochlorid](#)
Threonin, *siehe* [L-Threonin](#)
Threoninum, *siehe* [L-Threonin](#)
Thymol, 1685
Thymolum, *siehe* [Thymol](#)
Tobramycini sulfas, *siehe* [Tobramycinsulfat](#)
Tobramycinsulfat, 1691
Tobramycinum sulfuricum, *siehe* [Tobramycinsulfat](#)
Tosylchloramid-Natrium, 1697
Tosylchloramidum natricum, *siehe* [Tosylchloramid-Natrium](#)
Tranexamsäure, 1703
Traubenzucker, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
Tretinoin, 1707
Tretinoinum, *siehe* [Tretinoin](#)
Triamcinolon, *siehe* [Triamcinolon, mikronisiert](#)
Triamcinolon, mikronisiert, 1715
Triamcinolonacetamid, 1721
Triamcinoloni acetamidum, *siehe* [Triamcinolonacetamid](#)
Triamcinolonum acetonatum, *siehe* [Triamcinolonacetamid](#)
Triamcinolonum micronisatum, *siehe* [Triamcinolon, mikronisiert](#)
Triclosan, 1735
Triclosanum, *siehe* [Triclosan](#)
Trimethylglycin Monohydrat, *siehe* [Betain-Monohydrat](#)
Trinatriumcitrat-Dihydrat, *siehe* [Natriumcitrat](#)
Tritici amyllum, *siehe* [Stärke](#)
Trometamol, 1751
Trometamolium, *siehe* [Trometamol](#)
Tropicamid, 1757
Tropicamidum, *siehe* [Tropicamid](#)
Tryptophan, *siehe* [L-Tryptophan](#)
Tryptophanum, *siehe* [L-Tryptophan](#)
Tylose® H 300, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
Tyrosin, 1761
Tyrosinum, *siehe* [Tyrosin](#)
Tyrothricin, 1765
Tyrothricinum, *siehe* [Tyrothricin](#)
Ubidecarenon, 1769
Ubidecarenonum, *siehe* [Ubidecarenon](#)
Urea pura, *siehe* [Harnstoff](#)
Ureum, *siehe* [Harnstoff](#)
Uridin, 1773
Uridinum, *siehe* [Uridin](#)
Valin, 1777
Valinum, *siehe* [Valin](#)
Vancomycinhydrochlorid, 1781
Vancomycini hydrochloridum, *siehe* [Vancomycinhydrochlorid](#)
Vanillin, 1785
Vanillinum, *siehe* [Vanillin](#)
Vioform®, *siehe* [Clioquinol](#)
Vitamin B12, *siehe* [Cyanocobalamin](#)
Vitamin B2, *siehe* [Riboflavin](#)
Vitamin B5, *siehe* [Calciumpantothenat](#)
Vitamin C, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
Vitamin-A-Säure, *siehe* [Tretinoin](#)
Vitamin-E-acetat-Trockenkonzentrat, *siehe* [alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat](#)
Wachs, gebleicht, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Wachs, gelb, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Wachse / Fette, 1791
Wasserfreie Citronensäure, *siehe* [Citronensäure, wasserfreie](#)
Wasserfreie Glucose, *siehe* [Glucose, wasserfrei](#)
Wasserfreie Zitronensäure, *siehe* [Citronensäure, wasserfreie](#)
Wasserfreies Magnesiumcitrat, *siehe* [Magnesiumcitrat, wasserfrei](#)
Weinsäure, 1809
Weizenstärke, *siehe* [Stärke](#)
Witepsol® W25, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Witepsol® W35, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Wollwachsalkohole, 1815
Wollwachsalkohole (pestizidarm), *siehe* [Wollwachsalkohole](#)
Xanthotoxin, *siehe* [Methoxsalen](#)
Xylit, *siehe* [Xylitol](#)
Xylitol, 1819
Xylitolium, *siehe* [Xylitol](#)
Xylocain®-hydrochlorid, *siehe* [Lidocainhydrochlorid](#)
Xylometazolinhydrochlorid, 1823
Xylometazolini hydrochloridum, *siehe* [Xylometazolinhydrochlorid](#)
Xylometazolinum hydrochloricum, *siehe* [Xylometazolinhydrochlorid](#)
Xylose, 1829
Xylosum, *siehe* [Xylose](#)
Zinci acetat dihydricus, *siehe* [Zinkacetat-Dihydrat](#)
Zinci gluconas, *siehe* [Zinkgluconat](#)

Zincum aceticum purum, *siehe*

[Zinkacetat-Dihydrat](#)

Zincum gluconicum, *siehe* [Zinkgluconat](#)

Zinkacetat-Dihydrat, [1833](#)

Zinkgluconat, [1837](#)

Zucker, *siehe* [Saccharose](#)